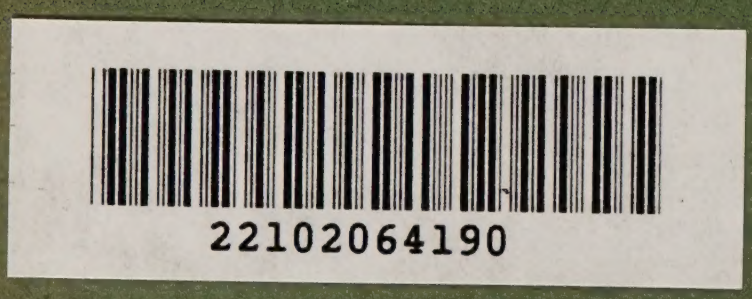
Paul Ehrlich

Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie

132 A



Med
K18295

Siegfried Simon
1910

Beiträge

zur

experimentellen Pathologie

und Chemotherapie.

Beiträge

zur

experimentellen Pathologie

und Chemotherapie

Von

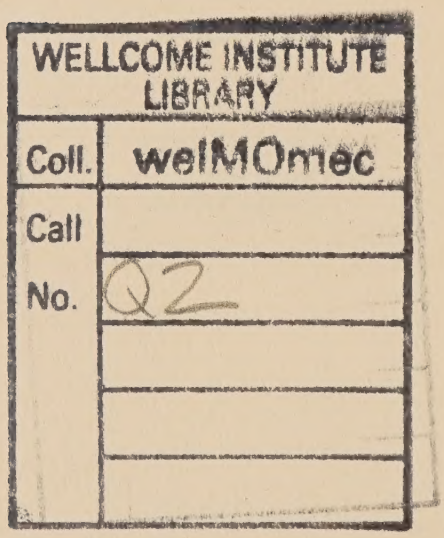
Paul Ehrlich

Geh. Mediz.-Rat und Direktor des Königl. Instituts
für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

Leipzig
Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H.
1909

6 472 216

Copyright
by Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H.,
Leipzig, 1909.



Druck von August Pries in Leipzig.

Vorwort.

Der Aufforderung der Verlagsbuchhandlung, in den vorliegenden „Beiträgen zur experimentellen Pathologie und Therapie“ die Ergebnisse meiner letztjährigen Studien in einem kleinen Bande zu vereinigen, bin ich um so lieber gefolgt, als ich glaube, damit zugleich einem aus Fachkreisen mehrfach geäußerten Wunsche entgegenzukommen. Äußere Umstände waren es meist, die mir die erfreuliche Gelegenheit gaben, vor einem größeren Hörerkreise in London, Amsterdam, Berlin und Stockholm über die Resultate meiner experimentellen Arbeiten, welche in den letzten Jahren hauptsächlich die experimentelle Erforschung der Geschwülste, sowie chemotherapeutische Untersuchungen betrafen, zu berichten. Die dadurch an verschiedenen Stellen zum Abdruck gelangten Aufsätze habe ich in dieser Sammlung zu-

sammengestellt, und ich hoffe so gleichzeitig zu zeigen, daß die scheinbar heterogenen Arbeitsgebiete, welche mich im abgelaufenen Jahrzehnt neben- und nacheinander gefesselt haben, doch durch ein inniges Band verknüpft sind, dessen Erkenntnis ich als den Kern meines wissenschaftlichen Lebens bezeichnen kann. Ich muß in der Tat mit einer gewissen Dankbarkeit gestehen, daß mich die mir in frühen Jahren gewordene Überzeugung von der ausschlaggebenden Bedeutung des distributiven Moments für die Geschehnisse in der belebten Materie bei meinen experimentellen Studien glücklich geleitet hat. Daß von diesem Standpunkt aus auch das schwierige Gebiet der Chemotherapie in theoretischer und praktischer Hinsicht erfolgreich bearbeitet werden kann, das zeigt der große Fortschritt, den wir bereits heute bei den chemotherapeutischen Studien erreicht haben, bei der biologischen Analyse schwer entwirrbarer Wechselwirkungen zwischen einzelligen Parasiten und den vielzellig zusammengesetzten Wirtsorganismen. Wenn es mir hier möglich war, wenigstens bis in die Anfänge der Erkenntnis der Protoplasmakonstitution als der erforderlichen Basis weiterer Bearbei-

tung etwas näher vorzudringen, so ist damit eigentlich nur ein Programm zur Ausführung gekommen, das schon das Genie von Goethe vorausgeahnt hatte, wenn er sagt:

„Wäre die Natur in ihren leblosen Anfängen nicht so gründlich stereometrisch, wie wollte sie zuletzt zu unberechenbarem und unermeßlichem Leben gelangen.“ (Sprüche in Prosa über Naturwissenschaft, III.)

P. Ehrlich.

Inhalt

Seite

Experimentelle Untersuchungen über spezifische Therapie

1. Vortrag: Über Immunität mit besonderer Berücksichtigung zwischen Verteilung und Wirkung der Antigene 3

2. Vortrag: Über athreptische Funktionen 50

3. Vortrag: Chemotherapeutische Trypanosomenstudien . . 97

Über den jetzigen Stand der Carcinomforschung 117

I. Natürliche Immunität und Virulenzsteigerung 120

II. Erworbene Immunität 127

III. Athreptische Immunität 134

IV. Sarkomentwicklung in Carcinomstämmen 147

V. Ätiologische Betrachtungen 153

Über moderne Chemotherapie 165

Über Partialfunktionen der Zelle 203

Experimentelle Untersuchungen über spezifische Therapie

Erster Vortrag.

Über Immunität

mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Verteilung und Wirkung der Antigene.

(Harben Lectures for 1907 of The Royal Institute of Public Health, London, gehalten den 5. Juni 1907.)

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die drei großen verwandten Wissensgebiete, Pharmakologie, Toxikologie und Therapie, in theoretischer und praktischer Hinsicht die wichtigsten Zweige der Medizin darstellen. Kein Wunder daher, daß bei dem Studium der Stoffe, welche das Rüstzeug dieser Wissenschaften bilden, das Kausalitätsbedürfnis einen besonders breiten Raum einnimmt und Theorie und Spekulation das weiteste Feld einräumt. Gleichwohl ist die pharmakologische Wissenschaft noch nicht so lange Zeit aus dem Stadium der rein beobachtenden und deskriptiven Richtung heraus. Man begnügte sich früher, die physiologischen Wirkungen und Nebenwirkungen der pharmako-dynamisch wirkenden Stoffe zu beschreiben und die Veränderungen,

welche sie in den Organen und Geweben verursachen, auf Grund der morphologischen Betrachtungsweise zu schildern. Die Erfahrungen, die auf solcher empirischer Basis gewonnen wurden, bildeten eine Summe notwendigen Wissens, und man muß auch heute ohne Rückhalt anerkennen, daß die Erforschung der Symptomatologie noch immer eine unbedingt erforderliche und dankenswerte Arbeit darstellt. Wir lernen in der Tat auf diese Weise, mit den bekannten Arzneistoffen umzugehen, sie zweckmäßig anzuwenden und ihre ungünstigen Nebenwirkungen zu vermeiden. Aber eine Erweiterung des Arzneischatzes kann uns diese Richtung nicht bringen; sie ist abhängig von den Zufälligkeiten, welche ihr die Empirie an die Hand gibt. Erst dem befruchtenden Einfluß, welchen die Chemie auf die medizinischen Wissenschaften ausübte, ist es gelungen, hierin Wandel zu schaffen. Insbesondere handelte es sich darum, die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung aufzuklären. Seit etwa der Mitte des vorigen Jahrhunderts macht sich der Einfluß dieser Fragestellung markant bemerkbar, und seine dominierende Rolle kommt in

der Fülle der Arzneimittel, die uns seither das Zusammenarbeiten von synthetischer Chemie und Pharmakologie beschert hat, zum lebhaften Ausdruck. Aber man begnügte sich dabei zu sehr mit einem rationellen Ausbau der übernommenen Richtung. Es wurde eine kleine Anzahl von chemischen Atomgruppierungen erkannt, welche zwar für die therapeutische oder toxische Wirkung wesentlich sind, aber die Zielscheibe der Pharmaka war nicht die Krankheitsursache, sondern die durch die Krankheit bedingten Symptome. Nicht die Ursache, sondern die Folgen wurden bekämpft: Die Therapie war hauptsächlich symptomatisch, und ist noch heute vielfach so. Wenn aber die Frage nach dem Sitz und den Ursachen der Krankheiten seit Morgagni und besonders durch Virchows geniale Führung heute unser gesamtes Denken in der Pathologie beherrscht, so müssen die nämlichen Überlegungen um so ausschlaggebender sein für unser therapeutisches Handeln. Die sich daraus ergebenden Gesichtspunkte einer ätiologischen Therapie, die sich sowohl gegen die Krankheitsursache, als auch gegen den Sitz der Krankheitsrichten kann, konnten aber durch die alleinige Be-

tonung der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung nicht befriedigt werden. Man hatte zu lange übersehen, daß zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung sich ein weiteres wichtiges Bindeglied einschieben muß, das die Beziehungen zwischen dem pharmako-dynamischen Agens und dem Substrat, das beeinflußt werden soll, regelt. Dieses Bindeglied, das distributive Moment, stellt also die Resultante dar aus den Eigenschaften der Zellen und Gewebe und denjenigen des Pharmakons. Es handelt sich um ein Prinzip, das so einleuchtend und selbstverständlich ist, daß es von jeher als ein Axiom hingenommen wurde, als ein Axiom freilich, dem man die Anerkennung wohl nie versagte, vor dessen tieferer Ergründung und Umsetzung in die Erforschung praktischer Fragen man sich aber fast immer fernhielt. Die Ursache mag vielleicht zum Teil in einer gewissen Scheu vor der Schwierigkeit des Problems gelegen haben, dann aber auch ganz besonders darin, daß man bei dem ruhmvollen Siegeslauf, den die synthetische Chemie als solche nahm, der biologischen Quote, welche die pharmako-dynamischen Wir-

kungen beherrscht, etwas zu wenig Aufmerksamkeit schenkte. Ich darf wohl sagen, daß ich mich von Anfang an, besonders in Verfolg meiner Studien über Farbstoffe, bemüht habe, die Notwendigkeit des Studiums der Lokalisation zu erweisen, mit einem Worte der Pharmakologie die ätiologisch-therapeutische Richtung zu weisen, auf deren Einzelheiten ich in meinem zweiten Vortrage noch zurückkommen werde. Sieht man allerdings von den Farbstoffen, die durch ihre sinnfälligen Eigenschaften die Verteilung im Organismus ohne weiteres erkennen lassen, ab, so sind die Schwierigkeiten des Studiums der Verteilungsgesetze außerordentliche. Dazu kommt, daß es natürlich zunächst einer umfangreichen empirischen Arbeit bedarf, um solche Stoffe aus der Unzahl der zur Verfügung stehenden Chemikalien herauszufinden, welche im gegebenen Fall den erforderlichen Verteilungstypus aufweisen. Mit um so größerer Bewunderung müssen wir daher vor den Fähigkeiten der Natur erstaunen, wenn der lebende Organismus dann, wenn er es überhaupt unternimmt, selbst Pharmaka zu schaffen, diese in der Weise darstellt, daß sie ätiologische Heilmittel in idealer Form sind.

Die Schutzstoffe des Blutes, über die ich heute sprechen will, werden in der Tat der gestellten Forderung in vollkommener Weise gerecht, und das Studium der Antigene und Antikörper kann die Grundlage der Beziehungen bilden, welche zwischen Konstitution, Verteilung und Wirkung für eine erfolgreiche Therapie bestehen müssen. Da die Verhältnisse bei den Stoffen der Immunitätslehre zugleich besonders klar und offenkundig sind, will ich die Auseinandersetzung meiner Anschauung über Verteilung und Lokalisation mit diesem Erscheinungsgebiet pharmako-dynamischer und toxikologischer Wirkungen beginnen.

Die fundamentale Entdeckung der Antitoxine durch von Behring erschloß der Pharmakologie und Therapie dieses neue Gebiet, in dem das distributive Prinzip in idealer Weise verkörpert ist, da die Antitoxine und antibakteriellen Stoffe gewissermaßen Zauberkugeln darstellen, welche ausschließlich diejenigen Stoffe treffen, zu deren Vernichtung sie der Organismus geschaffen hat. Ich nenne solche Substanzen monotrop, und die Monotropie der Antikörper ist dadurch charakterisiert, daß sie bakterio-

trop oder allgemein parasitotrop sind, indem sie gegen die Bakterien oder deren als Krankheitsursache in Betracht kommende Stoffwechselprodukte (Toxine) gerichtet sind. Der Begriff der Monotropie deckt sich also hier mit dem Begriff der Spezifität, der im Sprachgebrauch der Immunitätsforschung die monotrope Wirkung charakterisiert. Als Ursache dieser Spezifität kann m. E. nur das Obwalten chemischer Beziehungen in Betracht kommen, welche zwischen den Infektionserregern resp. deren Produkten und den Antikörpern bestehen. Ich habe von Anfang an den Standpunkt vertreten, daß alle diejenigen Substanzen, welche die Fähigkeit der Antikörper-Auslösung besitzen, die Antigene, von den übrigen pharmako-dynamischen und Giftstoffen prinzipiell zu trennen sind. Die Differenz, daß alle Antigene chemisch unbekannt sind und es bisher trotz eifrigen Bemühens noch nicht gelungen ist, Antigene von bekannter chemischer Konstitution aufzufinden, halte ich für eine tiefer greifende. Ich nehme an, daß es sich bei der Speicherung der antigenartigen Stoffe um einen Vorgang handelt, der zu der Assimilation der Nährstoffe in engster Parallele steht. Während

es bei den übrigen Giftstoffen einfachere Vorgänge sind, welche die Lokalisation bedingen, fallen nach der von mir vertretenen Auffassung die Kräfte, welche die Verteilung der Toxine und verwandten Stoffe bedingen, in den Bereich der chemischen Synthese.

Man bemüht sich in letzter Zeit vielfach, die kolloidale Natur der Immunstoffe in den Vordergrund der Betrachtung zu stellen. Es wird dadurch der Eindruck erweckt, daß das Gesamtgebiet der Erscheinungen durch den Kolloidcharakter an sich erklärt werden könnte. Demgegenüber erscheint es mir wichtig, zu betonen, daß kolloidale Natur und chemische Reaktionsfähigkeit durchaus nicht Begriffe sind, die sich ausschließen. Kolloide besitzen natürlich in gleicher Weise, wie die anderen Substanzen, chemische Atomgruppierungen, welche sie zu Reaktionen von synthetischem Charakter befähigen. So kann man in gewisse aromatische Kerne des Eiweißes chemische Atomgruppierungen einführen, z. B. die Nitro-, Amidogruppe usw., oder die Reaktionsfähigkeit vorhandener Gruppen, z. B. durch Desamidierung aufheben. Ich darf hier an die Untersuchungen von Obermayer und Pick erinnern, aus denen hervorgeht,

daß man durch derartige rein chemische Substituierungen auch den antigenen Charakter der Eiweißstoffe tiefgreifend alterieren kann, so daß an Stelle der Artspezifität eine neue konstitutive Spezifität tritt. Ich erinnere auch an das Verhalten gewisser kolloidaler Farbstoffe, so des Chromazonrots. Das Chromazonrot teilt alle Eigenschaften der Azofarbstoffe, unterscheidet sich aber von den übrigen durch den Besitz einer Aldehydgruppe. Dadurch ist es befähigt, mit dem Hydrazin zu reagieren und durch diese Kuppelung in ein Hydrazon von blauer Farbe überzugehen.

Andererseits glaube ich auch nicht, daß man zur Erklärung der Reaktionen und besonders ihrer spezifischen Natur mit einigen Analogien, welche mit gewissen Erscheinungen der bisher noch so wenig geklärten Kolloidchemie bestehen, auskommen kann. Überhaupt scheint mir das immer mehr hervortretende Bestreben, auf Grund rein formaler Analogieverhältnisse kausale Zusammenhänge zu konstruieren, doch dem Fortschritte unserer Wissenschaft wenig zum Vorteil zu gereichen.

Die Voraussetzung der Wirkung ist demnach das Vorhandensein zweier Gruppen von maximaler chemischer Verwandtschaft, deren Reaktion die Verankerung bedingt. Dieses Verankerungsaxiom ist die Grundlage meiner Seitenkettentheorie.

Beginnen wir mit der Wirkung der relativ einfachen Toxine. Sie sind unter sich zunächst einmal unterschieden durch die Eigenart der Vergiftungserscheinungen, welche sie bedingen. Die Wirkung des Diphtherietoxins z. B. ist eine ganz andere, als diejenige des Tetanustoxins. Es steht kein Hindernis im Wege, auch bei den Toxinen denselben Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung anzunehmen, wie er bei den Giften bekannter chemischer Konstitution in vielen Fällen nachgewiesen werden konnte. Ich erinnere nur daran, daß in der Kokainreihe der Benzoylrest den anästhesiophoren Charakter bedingt, daß die schlaferregende Wirkung gewisser Disulfone ausschließlich auf der Anwesenheit von Äthylgruppen beruht, und daß der dulcogene Charakter gewisser Süßstoffe, z. B. des

Phenetidinharnstoffes durch die gleiche Gruppierung verursacht wird. Bei den Toxinen ist die Schwierigkeit nur darin gelegen, daß sie vorläufig jeder chemischen Analyse unzugänglich sind. Es hat sich aber auch hier als ein wertvolles heuristisches Prinzip bewährt, die nämlichen Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung zu formulieren. Ich bezeichne daher diejenige Gruppe des Toxinmoleküls, welche die eigentümliche Giftwirkung bedingt, als „toxophore Gruppe“. Aber das Vorhandensein der toxophoren Gruppe genügt noch nicht, um die Wirkung in Erscheinung treten zu lassen. Das Meerschweinchen ist dem Tetanustoxin gegenüber äußerst empfindlich, das Kaninchen relativ immun. Für derartige Differenzen ist nun aber als wesentlichste Ursache die Verteilung, resp. die Lokalisation des Toxins verantwortlich zu machen.

Wenn das Gift an die empfindlichen Organe nicht herangelangen kann oder letztere etwa überhaupt fehlen, so muß die Wirkung ausbleiben.

Lokalisiert man nun die Eigenschaft der Toxine, welche für ihre Verteilung maßgebend ist, in eine besondere Gruppe des Toxinmoleküls, und die Fähig-

keit der Organe und Gewebe, mit dem Toxin zu reagieren, in besondere chemische Atomgruppierungen des Protoplasmas, so gelangt man zu der Grundlage meiner Seitenkettentheorie. Ich bezeichne die distributive Gruppe der Toxine als „haptophore Gruppe“ und die entsprechenden chemischen Organe des Protoplasmas als „Rezeptoren“. Die Beziehungen zwischen Rezeptoren und haptophoren Gruppen stellen dann das distributive Moment dar. Die Toxinwirkung kann nur dann Platz greifen, wenn geeignete Rezeptoren zur Verankerung der Toxine vorhanden sind.

Der Nachweis der Rezeptoren ist dem Experiment zugänglich, indem eben das Vorhandensein geeigneter giftbindender Rezeptoren eine Verankerung des Toxins und damit eine Entgiftung der Toxinlösung bedingt. Daher spielt der sogenannte „Bindungsversuch“ eine so große Rolle in der Immunitätslehre, seitdem Wassermann zum ersten Male auf Grund der sich aus der Seitenkettentheorie ergebenden Konsequenzen gezeigt hat, daß die Zellen des Zentralnervensystems, welche bekanntlich der Wirkung des Tetanustoxins unterliegen, dasselbe auch verankern.

Aber für diese Giftwirkung genügt nicht allein das Vorhandensein von Rezeptoren, sondern die letzteren müssen auch an solchen Stellen sitzen, an denen sich die Giftwirkung entfalten kann. Sind die Rezeptoren nur an den giftempfindlichen Organen vorhanden, so liegen die Bedingungen für die Infektion naturgemäß am günstigsten. Die Verteilung ergibt sich dann ohne weiteres aus dem Umstand, daß das Gift so lange kreisen muß, bis es an die Stelle der Rezeptibilität gelangt. So wirkt das Tetanustoxin beim Meerschweinchen monotrop, da lediglich im Zentralnervensystem Rezeptoren für das Tetanospasmin vorhanden sind. Umgekehrt sind im Kaninchenorganismus außer im Zentralnervensystem in den verschiedensten anderen Organen und auch im Bindegewebe geeignete Rezeptoren vorhanden. Der Verteilungstypus ist daher bei dieser Tierart komplizierter und muß wesentlich abhängig von der Injektions- oder Infektionspforte sein. So erklärt sich die verschiedene Empfindlichkeit differenter Tierarten gegenüber einem und demselben Toxin. Die Lokalisation der Rezeptoren spielt also für die Verteilung der Toxine im Organismus und damit für die Gift-

empfindlichkeit eine ausschlaggebende Rolle, und man kann im allgemeinen 4 verschiedene Verteilungstypen unterscheiden:

1. Die Rezeptoren fehlen überhaupt; das Tier ist natürlich immun (die Antikörperbildung ist ausgeschlossen).

2. Rezeptoren sind vorhanden, aber nur an Organen, auf die das Gift nicht einwirkt, oder an solchen, die eine untergeordnete Dignität besitzen; es besteht gleichfalls natürliche Immunität (die Antikörperbildung ist möglich und die Immunisierung besonders leicht).

3. Die Rezeptoren sind an vielen Stellen des Organismus verteilt und befinden sich auch an den giftempfindlichen Organen; dann wird eine relative Immunität bestehen und die Infektion wesentlich von der Applikationsart abhängig sein (die Bedingungen zur Antikörperbildung sind gegeben, und für die Immunisierung mehr oder weniger vorteilhaft).

4. Der Sitz der Rezeptoren ist ausschließlich auf die giftempfindlichen Organe beschränkt; der Organismus ist ausgesprochen empfindlich (die Antikörperbildung ist möglich; die Immunisierung ist aber

erschwert und muß mit sehr kleinen Dosen oder mit abgeschwächten Giften begonnen werden).

Ich glaube, daß diese schematische Einteilung die Möglichkeiten der Verteilung und Lokalisation, und damit die Bedingungen der Giftwirkung klar veranschaulicht. Und das, was wir mit einer antitoxischen Therapie bezwecken, läuft darauf hinaus, die natürlichen Verteilungsverhältnisse künstlich abzuändern, und die Giftwirkung zu vereiteln.

Die Antitoxine stellen ja nach meiner Auffassung, die sich auf zahlreiche Ergebnisse der experimentellen Forschung stützt, nichts anderes dar, als die in die Blutbahn gelangten giftbindenden Rezeptoren. Wenn man antitoxisches Serum zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken injiziert, so werden damit die giftbindenden Rezeptoren im Organismus vermehrt. Die hinzukommende Rezeptorenmenge ist aber dadurch ausgezeichnet, daß die Rezeptoren als Antitoxine eben gelöste Zellbestandteile darstellen, welche durch ihre Verankerung des Toxins keinen Schaden stiften können. Durch ihre Anwesenheit in beträchtlicher Menge sind aber die distributiven Bedingungen im Organismus markant

geändert. Den Rezeptoren der giftempfindlichen Organe stehen eine große Anzahl der freien Antitoxin-Rezeptoren zur Seite, welche einmal durch den Verteilungsfaktor an sich, dann aber durch den Umstand, daß sie das Toxin bereits in den Säften abfangen können, es herbeiführen, daß das Toxin entweder ganz von den gefährdeten Organen abgehalten wird oder doch nur mehr in so geringfügiger Menge an sie herantreten kann, daß die Erkrankung bedeutungslos verläuft. Natürlich kann das an die Zelle gebundene Toxin, das überdies vielleicht gar schon deletär gewirkt hat, nicht mehr unschädlich gemacht werden, zumal wir wissen, daß bei allen diesen Reaktionen der Immunitätsforschung der primären Verankerung ein Stadium der sekundären Verfestigung folgt, in welchem es auch durch Gegenüberstellen einer großen Masse gleichartiger Rezeptoren nicht mehr gelingt, die Bindung des Toxins rückgängig zu machen. Die Grenzen der antitoxischen Therapie ergeben sich daraus ohne weiteres. Im übrigen aber stellt die letztere eine Therapia distributiva im wahren Sinne des Wortes dar. Die Antitoxine sind eben

spezifische Pharmaka, bei deren Applikation nicht die Gefahr besteht, daß auch Bestandteile des Organismus selbst geschädigt werden, die vielmehr einzig und allein das toxische Agens dank ihrer spezifischen Monotropie angreifen. Die Beziehungen, welche zwischen Konstitution und Wirkung bestehen, sind dabei durch die Antitoxinwirkung in keiner Weise beeinflußt. Das an das Antitoxin gebundene Toxinmolekül ist im Besitz seiner toxophoren Gruppe; es kann ohne weiteres die Wirkung entfalten, wenn die Möglichkeit einer geeigneten Lokalisation gegeben ist.

Ich habe von jeher die Auffassung vertreten, daß die Antitoxine nicht etwa das Toxin zerstören, sondern daß sie einfach das Toxin binden und es dadurch seiner Wirkungssphäre entziehen. Wenn es noch eines Beweises für die Richtigkeit dieser Auffassung bedurfte, so haben ihn die Untersuchungen Morgenroths in schlagender Weise erbracht, aus denen hervorgeht, daß in geeigneten Fällen das Toxin aus der völlig neutralisierten Toxin-Antitoxinverbindung durch geeignete Maßnahmen wieder restituiert werden kann, ebenso wie z. B. Glykoside durch besondere Eingriffe in die beiden Komponenten zer-

legt werden können. Das Antitoxin übt also den heilenden Einfluß lediglich durch die Verankerung der distributiven Gruppe der Toxine aus.

Wenn wir nun bei den in Frage stehenden Substanzen — Antigenen und Antikörpern — von Monotropie oder Spezifität sprechen, so sind darunter natürlich nur die chemischen Beziehungen zwischen haptophoren Gruppen und Rezeptoren zu verstehen. So können z. B. Toxine spezifisch rein und trotzdem auf die Zellen aller Tierarten wirken, wenn eben die entsprechenden Toxin bindenden Rezeptoren in der Tierreihe weit verbreitet sind. Das entgegengesetzte Extrem finden wir dann gegeben, wenn der Organismus selbst als Reaktion auf eingeführte Elemente Stoffe, Antikörper, bildet, welche auf die entsprechenden Antigene wirken. Es handelt sich hier um Antikörper, die ebenso, wie die Antitoxine spezifisch monotrop sind, indem sie nur diejenigen Substrate treffen, denen sie ihre Entstehung verdanken. Der Unterschied besteht nur darin, daß die Antitoxine ausschließlich fixierend wirken; mit der Verankerung der Toxine ist ihre Aufgabe beendigt. Die übrigen Antikörper wirken zwar zunächst auch verankernd auf

die empfindlichen Substrate. Gleichzeitig haben sie aber noch eine weitere Einwirkung auf das verankerte Element zur Folge, und zwar entweder direkt, indem sie, wie die Toxine, noch mit besonderen ergophoren Gruppen ausgestattet sind (Agglutinine und Präcipitine), oder indirekt, indem ihre Bindung die Voraussetzung für weitere Reaktionen darstellt, denen die gefangene Beute unterliegt. So haben eine Reihe von diesen Antikörpern die Fähigkeit, die Zellen aufnahmefähig für Phagocyten zu machen (Opsonine, bakteriotrope Substanzen).

Einer weiteren bekannten Klasse solcher Antikörper kommt die Funktion zu, die empfindlichen Zellen der Wirkung gewisser toxinähnlicher Stoffe (Komplemente) des Blutserums zugänglich zu machen (Amboceptoren). Im letzteren Falle wird also durch die Synergie zweier Komponenten eine Toxinwirkung erzielt, und man bezeichnet daher auch die Gesamtheit dieser Stoffe als Cytotoxine. Ihrem Studium sind durch die grundlegenden Arbeiten Pfeiffers, Metchnikoffs und Bordets und durch die Entdeckung Metchnikoffs und Bordets, daß Hämolysine durch Immunisierung gegen Blut-

körperchen erzeugt werden, die Wege geebnet worden.

Ihre besondere Bedeutung für die Frage der Beziehungen zwischen Konstitution, Verteilung und Wirkung ist darin gelegen, daß die Differenzierung von haptophorer und toxophorer Gruppe bei diesen Stoffen tatsächlich vorhanden ist, indem das distributive und das toxische Moment an zwei verschiedene Substanzen gebunden ist. Der stabilere Amboceptor bedingt die Verteilung, das labile Komplement die Wirkung. Das Komplement steht in keinerlei direkter Beziehung zu der Zelle, auf die es durch Vermittelung des Amboceptors wirkt; es bildet einen normalen Bestandteil des Blutserums, dessen Konzentration durch den Immunisierungsprozeß keine wesentliche Veränderung erfährt. Dagegen ist der Amboceptor die durch den immunisatorisch erzeugten Reiz ausgelöste Neubildung. Auf Grund des von mir erkannten Prinzips mußte es daher von vornherein wahrscheinlich erscheinen, daß der Amboceptor, ebenso wie das Antitoxin, eine ausgesprochene Monotropie zu dem entsprechenden Antigen besitzt, und

es war daher kein Zufall, sondern lediglich die logische Konsequenz, daß die ersten von mir in Gemeinschaft mit Morgenroth ausgeführten Untersuchungen über den Mechanismus der Hämolysinwirkung zu dem grundlegenden Ergebnis führten, daß lediglich der Amboceptor in direkten Beziehungen zur Zelle steht und von letzterer quantitativ verankert wird. Diese Verankerung des Amboceptors erfolgt mit maximaler chemischer Energie; sie findet sogar auch bei 0^0 statt.

Aber die Bindung des Amboceptors an die Zelle hat keinerlei Schädigung für letztere zur Folge. Dagegen unterliegt die amboceptorbeladene Zelle der Wirkung des an und für sich unschädlichen Komplements.

Für die Komplemente gilt nun dasselbe, was ich von den Toxinen gesagt habe. Sie sind als toxinähnliche Stoffe aufzufassen, welche eine haptophore und eine toxophore Gruppe, die ich zymotoxische nenne, besitzen. Die Unabhängigkeit beider kommt in ihren Modifikationen, den Komplementoiden, zum Ausdruck, die durch zahlreiche Reagensglasversuche erwiesen sind. Besonders interessant sind die Bedingungen ihrer Verteilung. Die tatsächlichen Verhält-

nisse, die besonders bei den Hämolysinen eingehend erforscht sind, liegen derart, daß die intakte rote Blutzelle das Komplement nicht bindet, daß aber letzteres von dem Komplex „Zelle-Amboceptor“ verankert wird. Man gelangt aber nicht zu einer näheren Erkenntnis der dabei in Betracht kommenden distributiven Momente, wenn man den Vorgang umschreibt und von einer Sensibilisierung der Zelle durch den Amboceptor spricht, welche die Wirkung des Komplements ermöglicht. Schließt man sich allerdings der von Bordet vertretenen Theorie an, die eigentlich nur in der Negation direkter Beziehungen zwischen Amboceptor und Komplement besteht, so gelangt man auf den Boden reinster Spekulation. Denn man muß dann neue Affinitäten der Zelle zum Komplement annehmen, die erst unter dem Einfluß des Amboceptors entstehen. Dafür aber fehlt jeder Anhaltspunkt. Bordets Beweisführung muß sich daher auch mit indirekten Schlußfolgerungen begnügen und erstreckt sich lediglich auf Einwände gegen die von Morgenroth und mir begründete Anschauung, daß Amboceptor und Komplement in direkten Beziehungen zueinander stehen. Tatsächlich sind aber von den ver-

schiedensten Seiten zahlreiche Beweise für das Obwalten dieser direkten Beziehungen erbracht worden, und ich glaube, daß bei weitem die Mehrzahl der Fachgenossen heute den von mir vertretenen Standpunkt, der als Amboceptortheorie bekannt ist, teilt. Allerdings ist das distributive Verhalten des Komplements zum Amboceptor nicht derart — und wir haben darauf von Anfang an hingewiesen —, daß eine maximale chemische Verwandtschaft besteht. Es handelt sich im Gegenteil in der Regel um äußerst lockere Beziehungen, die vielleicht einem reversiblen Charakter der Reaktion entsprechen. Es bedarf nur eines Hinweises, um die Zweckmäßigkeit dieses Verhaltens zu illustrieren. Amboceptoren kommen ja bereits im Blutserum des normalen Tieres in großer Anzahl und in verschiedenster Art vor. Was würde aber geschehen, wenn die ganze Schar der normalen Amboceptoren mit starker Avidität reagieren würde? Offenbar würde der gesamte Komplementvorrat sofort von den komplementophilen Gruppen der Amboceptoren verankert werden, und es würde überhaupt kein freies Komplement im lebenden Organismus vorhanden sein. Die bedenklichen Folgen eines solchen Verhaltens

liegen auf der Hand. Wenn im Bedarfsfalle die Wirkung von Komplementen für einen bestimmten Amboceptortypus benötigt wird, ist dann das Komplement nicht zur Verfügung, da es ja bereits an die für die Wirkung indifferenten Amboceptoren gebunden ist. Dadurch aber, daß das Komplement wesentlich frei oder nur locker an die Amboceptoren gebunden zirkuliert, ist die Möglichkeit gegeben, daß es im gegebenen Moment stets disponibel ist. Seine maximale Heranziehung zur Wirkung wird aber dadurch ermöglicht, daß durch die Verankerung des Amboceptors an die Zelle seine Avidität zum Komplement gesteigert wird. Diese Aviditätssteigerung, welche darin besteht, daß die chemische Verwandtschaft der komplementophilen Gruppe zum Komplement eine maximale wird, ist der Kernpunkt, welcher das Verständnis der Amboceptorwirkung vermittelt.

Der Amboceptor hat die wichtige Funktion, die distributiven Momente, welche im Organismus bezüglich der Komplementverteilung bestehen, und die keinen ausgesprochenen Charakter besitzen, in spezifischer Weise zu qualifizieren. Er stellt durch seine Verankerung an das empfindliche Substrat eine

Monotropie der Komplemente her, so daß letztere nunmehr an diejenigen Amboceptoren lokalisiert werden, welche sich bereits mit der Zelle verbunden haben. Zugleich stellt dieser Mechanismus einen Sparvorgang von zweckmäßigster Ökonomie dar. Würden nämlich etwa die Amboceptoren das Komplement bereits als konstituierenden Bestandteil besitzen, so dürfte durch die leichte Zerstörbarkeit der Komplemente die Wirkung oft versagen. Die Zweckmäßigkeit besteht nun darin, daß die Amboceptoren erst im Bedarfsfalle aufnahmefähig für das Komplement werden, und wird noch erhöht durch den Umstand, daß die durch Verlust der zymotoxischen Gruppe unwirksam gewordenen Komplementoide auch an Avidität zum Amboceptor verloren haben. Durch diese mit der Komplementoidbildung vergesellschaftete Differenzierung der distributiven Qualität des Komplements sind natürlich die Grenzen der Amboceptorwirkung erheblich erweitert. Auf weitere Möglichkeiten, welche die Verteilung und Wirkung regeln dürften, deuten die unter Morgenroths Leitung ausgeführten Untersuchungen Ferratas hin, nach denen auch das Komplement nicht ein

einheitlicher Körper ist, sondern im salzfreien Medium in zwei Komponenten zerfällt, die erst durch ihr Zusammenwirken in salzhaltiger Lösung zum wirksamen Agens werden. Was die näheren Beziehungen der beiden Komponenten anlangt, so scheinen Untersuchungen, die Brand auf Veranlassung von Sachs angestellt hat, in dem Sinne zu sprechen, daß im Blutserum die beiden Komponenten des Komplements in der Regel von vornherein vereinigt sind.

Die bei dem Mechanismus der Amboceptorwirkung im Mittelpunkt stehende Aviditätssteigerung beherrscht nicht nur die Vorgänge im Organismus, sondern eröffnet auch den serumdiagnostischen Bestrebungen mittels Reagensglasversuchen eine weite Perspektive. Wenn man bedenkt, daß die Amboceptoren durch ihre Verankerung an das empfindliche Substrat, mag letzteres nun aus Zellen oder aus gelösten Stoffen bestehen, in so ausgesprochenem Maße lokalisierend für das Komplement werden, so ist es klar, daß man in einem Gemisch von Amboceptor und zugehörigem Antigen den einen dieser Bestandteile durch das Phänomen der Komplementverankerung nachweisen kann, wenn der andere bekannt ist.

So beruht die von Neisser und Sachs in Verfolg der Arbeiten von Bordet, Geugon, Moreschi ausgearbeitete Methode des forensischen Blutnachweises mittels Komplementablenkung lediglich auf dem Prinzip der Aviditätssteigerung, und dem weiten Scharfsinn Wassermanns ist es gelungen, in entsprechender Weise eine Serodiagnostik der infektiösen Erkrankungen, insbesondere derjenigen, deren Infektionserreger noch nicht bekannt oder nicht züchtbar sind, anzubahnen, die schon heute eine Reihe höchst wertvoller Ergebnisse gezeitigt hat und für die Zukunft hoffnungsreiche Ausblicke gewährt.

Dabei kommt für die praktische Anwendung noch besonders der Umstand zu statten, daß sich die Aviditätssteigerung nicht nur auf die Beziehungen zu einem einzigen Komplement erstreckt, sondern in der Regel die ganze Schar der im Blutserum kreisenden Komplemente betrifft. Man kann daher zur Prüfung auf Komplementablenkung irgendeine Komplementfunktion herausgreifen und bevorzugt lediglich aus Zweckmäßigkeitsgründen die hämolytischen Komplemente. Das eigenartige Verhalten, daß der Amboceptor imstande ist, eine große Reihe von Kom-

plementen zu binden, dürfte nicht überraschen, wenn man die biologische Funktion der Amboceptoren, welche nach meiner Auffassung im physiologischen Leben dem Ergreifen und der Verarbeitung der Nährstoffe dienen, in Betracht zieht. Der Amboceptor ist durch seine cytophile Gruppe befähigt, Substanzen der verschiedensten Art an sich zu reißen, wenn nur letztere den korrespondierenden Rezeptor besitzen. Es wird daher lediglich eine Erhöhung der Zweckmäßigkeit erlangt, wenn der Amboceptor mit einer möglichst großen Schar komplementophiler Gruppen ausgestattet ist, die es erlauben, die verschiedenartigsten Komplemente, eventuell auch gleichzeitig in Aktion treten zu lassen; das wird durch die Polyceptornatur des Amboceptors erreicht.

Was die Aviditätssteigerung anlangt, so steht die Tatsache, daß durch die Verankerung des Amboceptors an die Zelle die Avidität zum Komplement eine stärkere wird, durchaus nicht damit im Widerspruch, daß andererseits auch durch die Verankerung des Komplements an den Amboceptor die Avidität des letzteren zur Zelle erhöht werden kann. Sehen wir von einigen normalen Amboceptoren des Blutserums,

bei denen dieses Verhalten Platz greift, ab, so finden wir diesen Mechanismus in ausgesprochener Weise bei denjenigen Giften, welche gleichfalls durch die Synergie zweier Komponenten wirken, bei denen aber die Rolle des Komplements durch das Lecithin vertreten ist. Dieser lecithidbildende Charakter, dessen Eigenart durch die Untersuchungen von Kyes erforscht worden ist, ist bisher durch Kyes für die Schlangengifte und das Skorpionengift, durch Morgenroth und Carpi für das Bienengift festgestellt. Es handelt sich im Prinzip um den gleichen Mechanismus der Amboceptorwirkung. Die Bedingungen zur näheren Analyse liegen aber hier weit günstiger, da sowohl das Schlangengift, als auch das Lecithin stabile Stoffe sind, von denen der eine sogar zu den chemisch bekannten Substanzen gehört. Daher ist es bei den Schlangengiften Kyes auch gelungen, das Reaktionsprodukt, das Schlangengiftlecithid, auf chemischem Wege darzustellen und es zu isolieren. Das Kobralecithid, das sich bei der chemischen Analyse als ein Monostearyllecithin repräsentiert, ist der Typus für eine Reihe von Vorgängen, welche sich im Zellleben und in der Immunität sicherlich in zahlreichen Fällen

abspielen, und deren Wesensart darin besteht, daß eiweißartige Komponenten von bestimmter Wirkung sich mit dem Lecithin oder anderen fettartigen Stoffen zu Verbindungen kuppeln, welche durch neuartige Eigenschaften charakterisiert sind. So teilt das Lecithid des Kobragiftes mit dem nativen Kobragift die Löslichkeit im Wasser, mit dem Lecithin die Löslichkeit in fettlösenden Solventien. Es stellt also in seinen physikalischen Eigenschaften ein Mittelding zwischen Eiweiß- und Lipoidsubstanzen dar und dürfte bereits dadurch für die Verteilung besonders disponiert erscheinen.

Charakteristisch für die Lecithidbildung ist aber besonders der Umstand, daß aus zwei völlig atoxischen Komponenten ein starkes Gift entsteht, das sich in seinem biologischen und physikalisch-chemischen Verhalten markant von den beiden Ausgangskomponenten unterscheidet. Durch den Umstand, daß es nicht das Lecithin als solches enthält, sondern bei dem Vorgang ein Fettsäurerest abgespalten wird, ist das Lecithid als ein Produkt chemischer Synthese gekennzeichnet. Ich glaube, daß diese bei den Schlangengiften erwiesene Möglichkeit des Übergangs

gewisser an und für sich unwirksamer Stoffe vom Eiweißcharakter in Lipoidverbindungen von stark funktioneller Wirkung eine weitverbreitete Rolle bei den Vorgängen im lebenden Organismus spielt und für die Verteilung und Wirkung von Bedeutung ist. Andererseits möchte ich aber nochmals betonen, daß das Wesen der Lecithidbildung darin gelegen ist, daß aus zwei ungiftigen Komponenten ein giftiges Reaktionsprodukt entsteht, das in seinem ganzen Verhalten von den Ausgangsmaterialien differenziert ist. Es ist nicht überflüssig, dies besonders hervorzuheben, da wiederholt, so in neuerer Zeit von Michaelis und Róna, versucht wird, den Vorgang der Lecithidbildung mit gewissen Erscheinungen kolloidaler Adsorption in Parallele zu stellen, obwohl das tertium comporationis lediglich in einigen Analogien formalster Art besteht und den oben skizzierten wesentlichen Kernpunkt gänzlich unberührt läßt.

Das von chemischen Gesichtspunkten ausgehende Studium der Lecithide hat gezeigt, daß hier ein Gebiet gegeben ist, in dem die Erscheinungen des Immunitätsgebietes am ehesten sich mit dem großen Kreise der reinen Chemie tangieren

dürfte, und man kann in dieser Hinsicht besondere Hoffnungen hegen, in die chemische Eigenart der Antigene und Antikörper einen näheren Einblick zu gewinnen. Jedenfalls zeigt schon heute die beträchtliche Summe des vorhandenen Tatsachenmaterials, wie fruchtbar sich die strukturchemische Betrachtungsweise und die sich daraus für die Verteilung ergebenden Fragestellungen für die Analyse der Immunstoffe und ihrer Reaktionen erwiesen haben.

Was nun die biologische Quote der Antikörperbildung anbetrifft, so fällt ja sicherlich ein Teil der sich abspielenden Vorgänge, wie dies auch neuere Untersuchungen von Pfeiffer und Wassermann gezeigt haben, in das dunkle Gebiet der Physiologie des Reizes. Aber gerade dem Verständnis der Spezifität der Reaktionen sind doch durch die von mir vertretene Anschauung, daß die Rezeptoren des Zellprotoplasmas den Sitz des Prozesses darstellen und ihre Regeneration und Abstoßung die Folgen ihrer Besetzung sind, die Wege geebnet worden. Durch die Auffassung dieser Vorgänge als einer bereits im normalen Organismus vorkommenden, aber bei der aktiven Immunisierung in gesteigertem Maße vor

sich gehenden Lebenserscheinung, ist es möglich geworden, das Vorkommen von Antikörpern der verschiedensten Art im Serum des normalen Organismus zu verstehen, und gleichzeitig die Immunitätsvorgänge vom Standpunkte der allgemeinen Stoffwechsel- und Ernährungsphysiologie aus aufzufassen, so daß ich in dieser Konzeption des Problems zu meiner Freude mit Metschnikoff vollkommen übereinstimmen kann. So erklärt sich die ungeheure Zahl verschiedenartigster Substanzen vom Haptincharakter, welche im Blutserum vorhanden sind, und von deren Existenz man früher nichts ahnen konnte, als der Ausdruck einer mannigfaltigen und differenzierten Tätigkeit der verschiedensten Organe. Kann man bereits durch die einfachsten Methoden die Schar der Serumstoffe in Antitoxine, Amboceptoren, Agglutinine, Präcipitine, Opsonine, Komplemente, Fermente, Antifermente usw. differenzieren, so zeigt das tiefer gehende Studium weiter, daß jede dieser Fraktionen wiederum aus einer Schar funktionell differenter Komponenten besteht. Es kann daher nur eine pluralistische Betrachtungsweise den beobachteten Erscheinungen gerecht wer-

den. Wenn sich andererseits von einigen Seiten immer wieder das Bestreben geltend macht, sich alles in denkbar einfachster Form vorzustellen, so möchte ich glauben, daß eine solche rudimentäre Betrachtung von vornherein dem allgemein wahrnehmbaren komplizierten Charakter des Naturgeschehens und der Lebensvorgänge nicht gerecht werden kann. So sehen wir auch in der Immunitätsforschung, daß dann, wenn frühere Anschauungen auf Grund tatsächlicher Ergebnisse experimenteller Forschung durch neuere ersetzt werden müssen, der Vorgang stets in der Weise von statten geht, daß an Stelle einer einfachen Konzeption eine kompliziertere tritt. Ich erinnere nur an den Alexinbegriff Buchners, welcher der erwiesenen Tatsache der komplexen Konstitution aller Cytotoxine weichen mußte, und erwähne die Antikomplemente, die auch wir uns zu einfach als einheitliche Stoffe vorgestellt hatten, während sich nunmehr ergeben hat, daß die antikomplementäre Wirkung in der Regel durch das Zusammenwirken zweier Substanzen verursacht wird. Und für die Komplemente darf man nach den Untersuchungen Ferratas gleichfalls annehmen, daß sie

als zu einfache Substanzen aufgefaßt wurden. Um so mehr wird man für die differenten Wirkungen, welche von einem und demselben Blutserum ausgeübt werden, das Zugrundeliegen einer Vielheit von Substanzen annehmen müssen, die ja in so zahlreichen Fällen erwiesen ist. Einwände, welche von manchen Seiten, besonders von Bordet, gegen die Art der Beweisführung erhoben werden, und welche in der Annahme bestehen, daß bei irgendeinem Eingriff eine Schädigung des einheitlich gedachten Stoffes verursacht wird und nur die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Substrate eine Differenzierung vortäuscht, entbehren jeder Berechtigung. Denn wenn man sich der von mir stets geforderten Mühe des quantitativen Arbeitens unterzieht, so fallen diese Fehlerquellen der Schlußfolgerung ohne weiteres fort, und es ist trotzdem, besonders auch bei dem Nachweis der Vielheit der Komplemente in zahlreichen Fällen gelungen, durch Eingriffe der verschiedensten Art entweder einen isolierten Verlust gewisser Funktionen oder eine völlig disproportionale Verschiebung des Wirkungsgrades der einzelnen Funktionen zu erzielen.

Gerade in der Pluralität der im Serum vor-

handenen Haptine liegt aber ein weites Feld offen für ein tieferes Eindringen in den Mechanismus des Receptorenstoffwechsels, für ein Auffinden gesetzmäßiger Variationen und die Erkennung ihrer kausalen Momente, ein Gebiet, das der menschlichen Pathologie und Klinik neue Wege öffnet. Allerdings muß die erfolgreiche Bearbeitung in dieser Richtung auf breiter Basis erfolgen. Es würde sich darum handeln, zunächst einmal eine große Reihe von Funktionen des menschlichen Blutserums festzustellen. Dann müßte systematisch bei den verschiedenartigsten Erkrankungen, Ernährungsanomalien usw. nach Abweichungen von der Norm gesucht werden, sei es, daß diese darin bestehen, daß gewisse Funktionen fehlen, sei es, daß neue Funktionen unter pathologischen Bedingungen auftreten. So würden sich zweifellos regelmäßige Verschiebungen in der Summe der Serumfunktionen ergeben, und man könnte diesen Teil der Physiologie und Pathologie des Blutes als den „Blut-Canon“ bezeichnen.

Ich zweifle nicht, daß man bei extensiver Untersuchung große Unterschiede gesetzmäßiger Art wird auffinden können, die auf den Ursprung bestimmter

Serumstoffe schließen lassen und zu diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen führen. Freilich wird es des Zusammenwirkens zahlreicher Forscher und Institute und des engsten Ineinandergreifens von Klinik und Laboratorium bedürfen, um in der Richtung der hier gegebenen Ausblicke fortzuschreiten. Verheißungsvoll erscheint mir, zumal für die Analyse des Stoffwechsels, der in letzter Zeit von Wassermann eingeschlagene Weg, dem es mittels des Verfahrens der Komplementablenkung gelungen ist, im Blutserum Antikörper gewisser Nährstoffe (Glykogen, Albumosen, Peptone usw.) nachzuweisen und ihre Konzentration durch gesteigerte Zufuhr der Nährstoffe zu steigern. Wenn es sich andererseits um pathogenetische oder pathognomonische Fragen handelt, dürfte es zweckmäßig sein, nicht nach solchen Haptinen zu fahnden, welche als das Produkt eines stattgehabten Immunisierungseffektes in das Blut gelangt sein können. Denn man wird in diesem Falle entweder wenig markante Differenzen auffinden können, oder, falls sich gewisse Abweichungen ergeben, doch in den Schlußfolgerungen sehr vorsichtig zu Werke gehen müssen. Man wird also als Testobjekte solche Sub-

strate, die bereits im normalen Leben oder durch Infektion in den Organismus gelangen, besser vermeiden. Um über die Beziehungen, welche zwischen gewissen Serumstoffen und normaler oder pathologischer Organtätigkeit bestehen, einwandsfrei urteilen zu können, werden daher mit Vorteil Zellen oder sonstige Elemente heranzuziehen sein, von denen man annehmen kann, daß sie auf natürlichem Wege niemals zu dem menschlichen Organismus in Beziehung treten.

Als einen kleinen Anfang in dieser Richtung kann ich Untersuchungen bezeichnen, die ich gemeinsam mit Wechsberg angestellt habe. Wir haben das Verhalten des menschlichen Blutserums zu den Trypanosomen bei gesunden und kranken Individuen vergleichend geprüft, und es hat sich dabei ergeben, daß bei Leberkrankheiten die Menge der trypanociden Stoffe im Blutserum erheblich verringert ist. Nachfolgende Tabelle (S. 42) gibt darüber näheren Aufschluß.

Nachdem Laveran in seinen Untersuchungen gezeigt hatte, daß das Serum von Menschen und einigen Affenspezies trypanocide Wirkung hatte — was bei

den Sera anderer Tiere nicht der Fall war —, schien es lohnend, diese Untersuchungen weiter fortzuführen und diese Wirkung quantitativ und bei Beeinflussung durch verschiedenartige Vorgänge näher zu erforschen. Zu diesem Zweck verwandten wir einen Mal de Caderas-Stamm und in jedem einzelnen Fall zwei oder drei Kontrolltiere, die gewöhnlich am 4., spätestens am 5. Tage starben. Die Tiere wurden mit gleichen Mengen in übereinstimmender Weise injiziert, und sobald die Parasiten im Blut erschienen, was gewöhnlich am zweiten Tage der Fall war, die Heilinjektion eingeleitet. Auf diese Weise erzielten wir Titrierung bei einer Anzahl menschlicher Sera, über deren mit kleinen Dosen erhaltene Resultate ich nur folgende Einzelheiten anführen möchte.

Wie oben erwähnt, bringt normales Serum die Parasiten zum Verschwinden; nach einiger Zeit, bald früher, bald später, tauchten dieselben aber wieder auf und führten gewöhnlich schnell zum Tode. Bei Injektionen von $^1/_8$ bis $^1/_{10}$ ccm einer großen Zahl von Seris, die gesunden Personen oder den unten angeführten Fällen entstammten, waren die Resultate bei der größeren Mehrzahl der Sera

außerordentlich konstant; der Tod trat zwischen dem 11. und 13., und nur in einem Fall am 14. Tage ein.

Normalserum I. . . . . Tod am 12. Tage
„ II. . . . . „ „ 12. „
Diabetes mellitus . . . . . „ „ 12. „
Akromegalie . . . . . „ wahrscheinlich am 10. oder 11. Tage (0,0625 cc führte den Tod am 9. Tage herbei)
Concretio cordis . . . . . Tod am 11. Tage
Colica saturnina . . . . . „ „ 11. „
Polycythaemie rubra . . . . . „ „ 12. „
Magenkarzinom mit Lebermetastasen „ „ 13. „
Peritoneale Tuberkulose. . . . . „ „ 13. „
Myelogene Leukämie . . . . . „ „ 14. „

In den Fällen von Leberaffektionen wurden hingegen folgende Resultate erhalten:

1) Carcinom der Gallenwege mit vollständiger Gallenstauung 0,5—1,0 ccm Serum . . Tod am 5. Tage (2,0 Serum: Tod am 11. Tage)
2) Magencarcinom und Icterus 0,1—0,25 ccm Tod am 5. Tage
3) Alkoholische Lebercirrhose 0,125 Serum: Tod am 6. Tage
4) Biliäre Cirrhose und Icterus 0,125 ccm Serum: Tod am 7. Tage

5) Alkoholische Lebercirrhose 0,125 ccm Serum:
Tod am 8. Tage

6) Biliäre Cirrhose und Icterus 0,125 ccm Serum:
Tod am 13. Tage.

Mit Ausnahme von Fall 6 war also stets ein mehr oder weniger vollständiges Fehlen der trypanociden Eigenschaften des Serums zu beobachten, und daß dies nicht etwa durch Hemmungen, die durch die Produkte der Gallenstauung verursacht würden, vorgetäuscht wird, das ergaben Versuche, in denen Mischungen des Serums von Fall 1 und desjenigen des Akromegalie-Falles zu gleichen Teilen injiziert wurden:

0,5 ccm der Mischung: Tod am 16. Tage,
0,25 „ „ „ „ „ 10. „

Natürlich wird man solche markante Differenzen nur bei solchen Stoffen erwarten dürfen, deren Entstehung an bestimmte Organe oder Organkomplexe geknüpft ist. Wenn andererseits der Entstehungsort anderer Haptine eine weite Verbreitung im Organismus besitzt, etwa diffus das Bindegewebe betrifft, so wird man von Ergebnissen für die Diagnostik wenig erwarten können. Eine umfassende Organisation, die sich nicht mit der Untersuchung einer einzigen oder weniger Haptinsubstanzen begnügt, ist also hier er-

forderlich, um eine nähere Analyse und Ergebnisse von praktischer Bedeutung zu ermöglichen.

Wenn wir nun zum Schluß einen Rückblick auf die gegebenen Ausführungen werfen, so ergibt sich für die Frage des Zustandekommens der Immunität, daß das Verteilungsprinzip die bei der aktiven Immunisierung eintretenden Vorgänge beherrscht. Die Antikörper, die Schutzstoffe des Serums haben in ihrer Gesamtheit die Fähigkeit, mit dem entsprechenden Antigen mit maximaler chemischer Energie zu reagieren, also z. B. die Bakterienzelle zu verankern. Diese Verankerung stellt die notwendige Vorbedingung für das weitere Geschehen dar, das sich seinerseits in verschiedenster Richtung äußern kann. So kennen wir bereits von den wichtigsten eine Reihe solcher Haptine. Ich erwähne nur:

1. die Agglutinine, welche das Zusammenballen der Zellen bewirken,

2. die Amboceptoren, welche die Komplementwirkung vermitteln,

3. die Opsonine, welche die Bakterien aufnahmefähig für die Phagocyten machen,

und von solchen Haptinen, welche gegen den Inhalt

oder die Stoffwechselprodukte der Bakterien gerichtet sind:

4. die Antitoxine,

5. die Antiendotoxine, gegen die Endotoxine gerichtet, zu deren Kenntnis der allzu früh der Wissenschaft entrissene Macfadyen so viel beigetragen hat,

6. die Präcipitine,

7. Antifermente der verschiedensten Art!

Aber dies soll nicht heißen, daß damit etwa alle Möglichkeiten erschöpft sind. Man wird, um einen Einblick in die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen, welche die Immunität bedingen, zu erhalten, nach weiteren funktionierenden Substanzen von Haptincharakter suchen müssen. Es könnten z. B. solche in Betracht kommen, welche die Teilung der Zellen verhindern, oder etwa Stoffe, welche der biologischen Adaptierung der Bakterien entgegenarbeiten. Die Möglichkeiten, die hier gegeben sind, erscheinen natürlich unbegrenzt, und die Notwendigkeit des Studiums in dieser Richtung ist offenkundig.

Ich möchte aber dem oft zu bemerkenden Vorurteil entgegentreten, als ob hier ein

tiefgreifender Gegensatz zwischen humoraler und cellularer Immunität bestünde. Es ist schon an sich eine künstliche Konstruktion, die Wirkung der Antikörper als eine Erscheinungsform der Humoralpathologie aufzufassen. Gerade die Seitenkettentheorie geht ja von der Auffassung aus, daß die Antikörper nichts anderes darstellen, als das Produkt eines cellularen Sekretionsprozesses, und mit dem Erscheinen der Antikörper im Blute sind Zellveränderungen vergesellschaftet, welche dem Phänomen der Serumimmunität völlig gleichsinnig sind. Daß die Wirkung der Antikörper in den Säften des Organismus stattfindet, ist eine unbestreitbare Tatsache, die aber bei den ursächlichen zellulären Vorgängen durchaus nicht berechtigt, von Humoralpathologie zu sprechen; man müßte denn auch die Wirkung der Fermente in den Bereich einer Humoralphysiologie verweisen.

Bei den mannigfaltigen Formen der Immunitätserscheinungen steht natürlich auch Haptinwirkung und Phagocytose in keinem Gegensatz. Extrazelluläre Zerstörung der Bakterien und ihre intrazelluläre Aufnahme durch die Phagocyten sind Vorgänge, die

nebeneinander laufen können und durch ihre Summation die Schutzkraft erhöhen. Besonders bezeichnend für die Wichtigkeit der Haptinstudien erscheint mir aber der Umstand, daß, wie besonders die durch Wright begründete Opsoninlehre immer deutlicher gezeigt hat, auch der von Metchnikoff in so ausgezeichneter Weise studierten Phagocytose spezifische Haptinreaktionen zugrunde liegen. Die Opsonine und cytotropen Substanzen machen die Bakterien erst aufnahmefähig für die Phagocyten, und in ihrer Wirkung ist daher ein Gebiet gegeben, in welchem humorales und zelluläres Geschehen direkt ineinandergreifen. Aber es soll auch nicht gesagt sein, daß mit Haptinwirkung und Phagocytose die Möglichkeiten für das Zustandekommen der Immunität erschöpft sind. Es genügt neben anderen Momenten in manchen Fällen vielleicht auch die atreptische Auffassung, der die Annahme von Aviditätsverschiebungen auf der einen oder anderen Seite zugrunde liegt, auf die ich gelegentlich meiner Ausführungen über Carcinom näher eingehen werde.

Der Immunitätszustand erklärt sich dann ein-

fach durch eine starke Energie der Körperzellen, durch welche sie befähigt sind, die Nährstoffe an sich zu reißen und sie den Parasiten zu entziehen. Das entgegengesetzte Verhältnis muß dann natürlich ein disponierendes Moment darstellen und eine Immunität des Parasiten als Ursache der Infektiosität bedingen. Ebenso kann auch eine Immunität der Infektionserreger gegenüber den Haptinsubstanzen bestehen und zu einer Serumfestigkeit der Bakterienzelle führen.

So bestehen zwischen Immunität und Infektion, zwischen Parasiten und Wirtsorganismus Beziehungen labiler Art, für welche die verschiedensten Momente maßgebend sein können, und aus deren Resultante sich die zu beobachtenden Erscheinungen der Wechselwirkung, die noch ein weiteres Studium erfordern, ergeben.

Man wird nach alledem bei der Analyse und Beurteilung der Erscheinungsformen nicht einseitig zu Werke gehen dürfen, vielmehr der Gesamtheit der in Betracht kommenden Faktoren gerecht zu werden versuchen müssen. Das Studium jeder einzelnen Möglichkeit wird fruchtbringend auf das Ver-

ständnis der Infektion und Immunität wirken. Ich glaube aber doch, durch meine Ausführungen gezeigt zu haben, daß der Beeinflussung der Infektionserreger durch die Haptine eine hervorragende Rolle zukommt, nicht nur im Sinne einer extrazellulären Zerstörung, sondern auch in bezug auf die Folgeerscheinungen, welche durch die Verankerung und Wirkung der Haptine verursacht werden, und unter denen heute die Phagocytose an erster Stelle imponiert.

Unsere Aufgabe wird es sein, weiter zu dringen, die Totalität der Haptine und ihrer Wirkungen immer intensiver und extensiver zu erforschen. So schwebt als erstes Ziel vor, durch die Erkenntnis von Verteilung und Wirkung die Beeinflussung der Infektionserreger durch gelöste Stoffe von cytotropem Charakter zu ergründen, um dann auch in die Mannigfaltigkeit sekundärer Folgeerscheinungen einen näheren Einblick zu erhalten. —

Zweiter Vortrag.

Über athreptische Funktionen.

Harben Lectures for 1907 of The Royal Institute of Public Health, gehalten am 7. Juni 1907.)[1])

In meiner ersten Vorlesung hatte ich vorwiegend die Phänomene besprochen, die durch die Verankerung der parasitotropen Substanzen der verschiedenen Arten den Heilvorgang begünstigen und insbesondere die drei therapeutisch wichtigen Agentien, i. e.: die Antitoxine, die Bakteriolysine und die Opsonine Wrights, um die historische Reihenfolge einzuhalten, behandelt. Aber ich habe in meinem Vortrage schon angedeutet, daß hiermit noch nicht die Möglichkeiten erschöpft sind, und möchte heute eine andere Reihe von Vorgängen besprechen, die dem Organismus im Kampfe gegen Schädlichkeiten von Nutzen sein können, Vorgänge mehr passiver Art, in denen eine Sekretion aktiver Angriffsstoffe nicht vorliegt.

[1]) Journal of the Royal Institute of Public Health, Vol. XV No. 7. Juli 1907.

Sie erinnern sich alle, daß in den ersten Zeiten die Erschöpfungstheorie der Immunität eine große Rolle gespielt hat. Pasteur hatte sich vorgestellt, daß durch das Überstehen einer bestimmten Infektion gewisse Stoffe aus dem Organismus entfernt seien, die für das Wachstum der betreffenden Bakterienarten notwendig wären. Dringen von neuem die gleichen Bakterien in einen derartig modifizierten Organismus, so finden sie bestimmte, zu ihrem Wachstum notwendige Substanzen nicht vor, es kann deshalb eine neue Infektion nicht stattfinden. Diese Theorie hat in den letzten Jahren, zumal nachdem die verschiedenartigen Antistoffe nachgewiesen waren, eine Rolle in der praktischen Medizin nicht mehr gespielt. In der Tat ist es ja fast unmöglich, sich vorzustellen, daß in dem Organismus durch das Überstehen einer beliebigen Infektionskrankheit, die gar keine erheblichen Gesundheitsschädigungen ausgelöst zu haben braucht, ein definitives und andauerndes Verschwinden bestimmter chemischer Substanzen erfolgen könnte. Daß während der Andauer des Krankheitszustandes die innere Sekretion eine Störung erleiden kann,

daß vielleicht in dieser Periode gewisse Zellstoffprodukte durch übermäßigen Verbrauch und ungenügende Ernährung zeitweise zum Verschwinden gebracht werden können, ist möglich und wahrscheinlich, aber es ist gar nicht zu verstehen, warum denn, nachdem die Restitution eingetreten ist, dieser Status perennieren kann. Und doch scheint mir in der alten Vorstellung, wie dies ja so häufig ist, ein richtiger Kern vorhanden zu sein. Das Wesen der Pasteurschen Erschöpfungstheorie soll ja darin begründet sein, daß in dem modifizierten Organismus die Bakterien sich nicht mit bestimmten Nährstoffen versehen können. Die Meinung Pasteurs, daß dieses nur der Fall sein könnte, wenn die bestimmten Stoffe fehlen, ist aber offenbar nicht zutreffend; aber für diese ungenügende Ernährung braucht man eine solche Forderung gar nicht zu stellen, sondern es genügt die Annahme, daß der Stoff zwar vorhanden ist, daß die betreffenden Agentien aber nicht imstande sind, denselben an sich zu reißen, oder mit anderen Worten, daß die betreffenden Stoffe nicht den Bakterien zur Disposition stehen.

Ich habe diese Erscheinung gelegentlich meines Carcinomstudiums unter dem Begriff der „Athrepsie“ subsumiert, und ich darf wohl einige aus dem Gebiete der Wissenschaft entlehnte Beispiele, die das, was ich unter diesem Begriff verstehe, klarlegen, hier kurz anführen. Ich beginne mit einem ziemlich einfach liegenden Fall, dem des Cobragiftes.

Das Cobragift übt, wie bekannt, im Organismus eine Reihe ganz verschiedener schädlicher Einflüsse aus, z. B. Schädigungen des Zentralnervensystems, des subkutanen Bindegewebes, der roten Blutzellen, Schädigungen der Endothelien etc. Während nun aber die verschiedenen pathologischen Erscheinungen, wie z. B. das Sublimat oder andere wohldefinierte chemische Körper, die im Organismus Schädigungen ausüben, ausschließlich eben die Wirkung eines Stoffes an verschiedenen Stoffen darstellen, und etwa wie die Nephritis, die Speicheldrüsenentzündung und Nekrose der Darmschleimhaut einheitlich charakterisiert sind, verhält es sich beim Schlangengift anders, indem jede einzelne Partialschädigung auf ein spezielles Gift zurückzuführen ist. So kann man

mit absoluter Sicherheit nachweisen, daß die Nervenwirkung auf das Neurotoxin, die Blutgifte auf ein Hämolysin, die entzündungserregenden Eigenschaften wieder auf ein spezielles Endotheliotoxin zurückzuführen sind. Es hat sich herausgestellt, daß die Komponenten, welche die Schädigung der roten Blutkörperchen bedingen, im Schlangengift in einer Form enthalten sind, die an und für sich nicht ausreicht, um die roten Blutkörperchen zu zerstören.

Nach den diesbezüglichen Vorarbeiten von Flexner und Calmette ist es meinem langjährigen Mitarbeiter Preston Kyes[1]) gelungen, in dieses Dunkel ein Licht zu bringen, indem er den Nachweis erbrachte, daß die Substanz, welche im Cobragift die Hämolyse veranlaßt, einen Ambozeptor darstellt, der sich aber nicht, wie

---

[1]) P. Kyes: Die hämolytische Wirkung des Schlangengiftes. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 38—39.

P. Kyes und H. Sachs: Zur Kenntnis der Cobragift aktivierenden Substanzen. Ebenda 1903. No. 2—4.

P. Kyes: Über die Isolierung von Schlangengiftlecithiden. Ebenda 1903. No. 42 und 43.

P. Kyes: Über die Lecithide des Schlangengiftes. Biochemische Zeitschrift 1907. Bd. 4, Heft 2/3.

P. Kyes: Bemerkungen über die Lecithidbildung. Ebenda 1908. Bd. 8, Heft 1.

dies bei den bakteriolytischen und opsonischen Ambozeptoren der Fall ist, mit den Komponenten des Blutes verbindet, sondern der imstande ist, sich mit einer chemisch wohldefinierten Substanz, dem Lecithin, zu vereinigen.

Schüttelt man Cobragiftlösungen mit einer chloroformigen Lecithinlösung, so überzeugt man sich, daß die ganze hämolytische Quote quantitativ in den Chloroformteil übergegangen ist, während der wässerige Anteil, das wirklich giftige Prinzip, das Neurotoxin, in toto zurückgeblieben ist. Aus dem Chloroform kann man nun durch Fällen mit Äther das wirksame hämolytische Prinzip isolieren. Dasselbe kann nach dem Fällen in Form eines weißen Pulvers gewonnen werden, das bei der chemischen Analyse Zahlen gibt, die fast genau auf das Monostearyllecithin passen. Es ist also bei diesem Prozeß ein Ölsäuremolekül aus dem Lecithin abgespalten worden, das sich auch quantitativ in dem Schütteläther nachweisen läßt.

Die so gewonnene Substanz entsteht durch Vereinigung einer kleinen Menge des wirksamen Cobragiftteils mit einer relativ großen

Menge von Lecithinmolekülen. Daß in der Tat hier eine chemische Vereinigung und nicht eine Adsorption, wie sie Michaelis jüngst zwischen Lab und Mastix beschrieben hat, vorliegt, läßt sich leicht erweisen, indem sich die Substanz als einheitlich erweist, insofern als man durch Lösungsmittel die Substanz nicht in zwei Komponenten, die Monostearyllecithin- und Cobragift-Ambozeptoren zerlegen kann, was man von einem Gemisch erwarten sollte. Andererseits hat entsprechend dem geänderten Charakter die neue Verbindung Eigenschaften angenommen, die dem Cobragift nicht zukommen, indem sie einerseits im Gegensatz zum Cobra-Ambozeptor vollkommen hitzebeständig geworden ist, derart, daß man die Lösung dieses Lecithids stundenlang kochen kann, ohne daß dieselbe auch nur einen Teil ihrer Wirksamkeit einbüßen würde, während unter diesen Umständen das Gift selbst zerstört würde. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die, daß die so gewonnene Substanz imstande ist, die roten Blutkörperchen auch in geringen Quantitäten momentan ohne eine Spur von Induration aufzulösen, während das Schlan-

gengift selbst die gleiche Wirkung auch mit Zusatz von Lecithin nur im Laufe von Stunden auszuführen imstande ist. Es erklärt sich diese lange Inkubation bei Versuchen mit nativem Gift dadurch, daß das wirkliche Gift erst durch einen synthetischen Prozeß gebildet werden muß, der natürlich in verdünnten Lösungen und bei mittlerer Temperatur einen lang hingezogenen Verlauf verlangen kann. Wie Sie sehen, nehme ich mit Kyes an, daß auch die Hämolyse der roten Blutkörperchen auf einer entsprechenden Lecithidbildung beruht.

Es ist nun sehr interessant zu untersuchen, wie sich Cobragift gegenüber den verschiedenen Erythrocyten verhält. Es hat sich hierbei herausgestellt, daß die Blutkörperchen von Meerschweinchen, Mensch und Kaninchen direkt durch den Zusatz von Giftlösungen aufgelöst werden, während solches beim Hammel und Ochs nicht der Fall ist. Dagegen werden die letzteren Blutarten auch gelöst, wenn man der Mischung eine geringe Menge Lecithin zufügt.

Wie ist es nun zu erklären, daß Cobragift bestimmte Blutarten direkt nicht zu lösen vermag?

Daß in allen Blutarten Lecithin in relativ großen Mengen vorhanden ist, ist ja sicher festgestellt. Wenn nun trotzdem einzelne Blutarten der Wirkung des Cobragiftes unterliegen, so erklärt sich dieses daraus, daß in all den Blutarten das Lecithin nicht frei als solches vorhanden ist, sondern daß es an gewisse Substanzen des Stromas der Blutzelle gebunden ist und daß die Festigkeit der Bindung in den verschiedenen Blutarten eine weitgehende Differenz zeigt. Der Beweis, daß in der Tat auch in den direkt nicht lösbaren Elementen wie z. B. dem Hammelblut das Lecithin als Aktivator enthalten ist, kann sehr leicht dadurch erbracht werden, daß man die Eiweiß-Lecithinverbindung sprengt. Hierzu genügt schon die Extraktion mit Alkohol. Man überzeugt sich leicht, daß der alkoholische Extrakt der Hammelblutkörperchen imstande ist, das Gemisch von Schlangengift und Hammelblutkörperchen zu aktivieren.

Anders sind die Versuche, wenn man an Stelle des Cobragiftes andere Giftarten in Anwendung bringt. So ist z. B. das Gift von Bothrops lanceolatus überhaupt nicht imstande, eine der genannten Blut-

körperchenarten ohne Zusatz von Lecithin zu lösen, während das Gift von Trimeresurus anamalensis nur die Meerschweinchen-, von Bungarus fasciatus Mensch- und Meerschweinchen-Blutkörperchen auflöst, nicht aber die anderen. Es folgen aus diesen Bestimmungen zwei Tatsachen, nämlich

1. daß die hämolytischen Ambozeptoren des Schlangengiftes zum Lecithin eine verschiedene Verwandtschaft haben; am geringsten ist die Verwandtschaft beim Bothrops, das keins der Blutkörperchen auflösen kann, am stärksten beim Cobragift, welches drei Blutkörperchen unter den fünf zur Lösung bringt;

2. folgt aus diesen Versuchen, daß das Lecithin in den verschiedenen Blutarten verschieden fest gebunden ist, am festesten beim Hammel und Ochs, weniger fest beim Kaninchen, noch weniger beim Mensch und am lockersten beim Meerschweinchen.

Sie sehen hier in klarer Weise eines der Momente, die für den Begriff der Athrepsie maßgebend sind, hervortreten, nämlich das Moment der Indisponibilität. Das Lecithin hat Verwandtschaft zu bestimmten Verbindungen der Zelle und

Verwandtschaft zu den Bestandteilen des Giftes; das Differential dieser beiden Verwandtschaften entscheidet nun darüber, ob sich das Cobralecithid bilden und so die Hämolyse eintreten kann. Ist die Verwandtschaft der Stromatabestandteile eine größere, so bleibt eben die Hämolyse aus, das heißt das Lecithin ist für den Cobra-Ambozeptor indisponibel.

Ich komme nun zu einem weiteren, ganz andersartigen Fall, nämlich zu gewissen Erscheinungen, die ich im Laufe meiner Studien über Trypanosomen aufgefunden habe. Wie einem Teil von Ihnen wohl bekannt ist, habe ich in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Röhl und Browning den Nachweis erbracht, daß man die Trypanosomen gegen alle als Heilstoffe in Betracht kommenden Agentien festigen kann. Behandelt man z. B. eine mit Trypanosomen infizierte Maus mit Fuchsin, so verschwinden die Parasiten, um nach mehr oder weniger langer Zeit wiederzukehren. Wiederholt man nun die Behandlung, so tritt der gleiche Effekt ein und so kann dieser Wechsel von Rezidiv und Heilbehandlung öfter wiederholt werden, jedoch nicht beliebig oft, denn es zeigt sich,

daß im Laufe der Zeit die Wirkung des Fuchsins immer ungenügender wird und zuletzt vollkommen aufhört. Überimpft man nun Trypanosomen aus einem derartigen Tier auf normale Mäuse, so zeigt es sich, daß diese Parasiten nun auch in der normalen Maus nicht mehr von Fuchsin beeinflußt werden, es hat sich also ein fuchsinfester Stamm gebildet. Diese Bezeichnung habe ich aus dem Grunde gewählt, weil es sich gezeigt hat, daß die einmal erworbene Festigkeit auch bei fortgesetzten Passagen, die die Zahl von 100 schon erreicht haben, scheinbar unverändert bestehen bleibt. Wir haben bis jetzt derartige Stämme gegen Arsenikalien, sowohl gegen Trypanrot und Trypanblau wie gegen Fuchsin erzeugt. In meinem dritten Vortrag werde ich auf die Bedeutung dieser Stämme noch weiter einzugehen haben.

Hier will ich nur einen Punkt besprechen, der mit dem Thema des heutigen Tages zusammenhängt; es ist dies die Frage nach dem Entstehen dieser Stämme. Ich habe nun zunächst bei einem Atoxylstamm eine sehr interessante Beobachtung gemacht; ich habe nämlich konstatiert, daß bei einem Arsen-

stamm, der zuerst durch jahrelange Behandlung mit Atoxyl gewonnen und später mit Hilfe eines sehr stark wirkenden Arsenikals Nr. 379, das ich hier kurz als „Trypocid“ bezeichnen werde, weiter hoch getrieben worden ist, die Heilversuche durch die höchsten Dosen von Trypocid, die man bei Mäusen anwenden kann, nicht im mindesten mehr beeinflußt werden, selbst wenn dieselben unmittelbar nach der subkutanen Infektion angestellt werden. Auf diesen Stamm wirkt im Gegensatz zum normalen dieses hochwirksame Arsenikal gar nicht mehr ein. Man hätte nun erwarten sollen, daß dieser Stamm auch im Reagensglas eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber diesem Stoff zeigen würde. Natürlich war eine solche Bestimmung nur möglich im Vergleich mit anderen Trypanosomenstämmen und habe ich aus selbstverständlichen Gründen den im Laboratorium fortgezüchteten Stamm gewählt, aus dem der Immunstamm abgeleitet war. Wir haben zwei derartige Tiere von ungefähr dem gleichen Parasitengehalt gewählt und dieselben mit verschieden perzentierten Lösungen des Trypocids versetzt. Wir haben hierbei die ganz unerwartete und auffällige Erscheinung beob-

achtet, daß bei diesen Mischversuchen bei den höheren Dosierungen der Immunstamm weit weniger resistent war als der Normalstamm. So haben wir gesehen, daß, während bei einer Konzentration von $^1/_{500}$—$^1/_{1000}$ der Immunstamm fast momentan abgetötet wurde, der Kontrollstamm bis 5 Minuten seine volle Beweglichkeit behalten hatte.

Wir begegnen hier also einem der höchst auffälligen Phänomene, die wir in der Immunitätslehre schon angetroffen haben und die darin bestehen, daß Immunität und Überempfindlichkeit gleichzeitig in demselben Organismus bestehen können; aber hier liegen die Verhältnisse insofern etwas einfacher, als wir es eben hier mit einem einzelligen Wesen zu tun haben und darum hoffen dürfen, einen näheren Einblick in die Verhältnisse zu gewinnen.

Gestatten Sie, daß ich einige allgemeine Prinzipien hier einschalte. Wenn ein beliebiges Gift, also hier das Arsenikal, auf die Trypanosomen einwirkt, so müssen in demselben chemische Gruppierungen vorhanden sein, die dasselbe an sich reißen; Gruppierungen, die ich im Gegensatz zu den ge-

wöhnlichen Rezeptoren, wie sie in der Immunitätslehre eine Rolle spielen, als „Chemo-Rezeptoren“ bezeichnen will. Auch der Organismus der höheren Tiere muß, da er von dem Gift geschädigt wird, in bestimmten Organen Chemo-Rezeptoren besitzen. Injiziere ich also einer mit Trypanosomen infizierten Maus das betreffende arsenhaltige Heilmittel, so wird eine Verteilung des Arsenikals zwischen dem Parasiten und dem Organismus eintreten. Überwiegt die Aufnahmefähigkeit der Parasiten, so werden dieselben im Organismus abgetötet werden; findet das Gegenteil statt, so wird eine Abtötung der Parasiten nicht erfolgen. Der kurative Erfolg stellt wieder im normalen Heilversuch den Ausdruck des Differentials zweier Aviditäten dar, d. h. wenn wir einer infizierten Maus den Normalstamm unseres Trypanosomen injizieren, überwiegt die „Trypanotropie“ die „Organotropie“ des Arsenikals, wir erzielen also einen Heileffekt in Dosen, die den Organismus der Maus nicht mehr schädigen.

Bei den festen Stämmen ist dieses nicht der Fall, indem die gleichen Dosen die Parasiten auch nicht

spurweise beeinflussen. Man könnte sich nun vorstellen, daß dieser Effekt dadurch zustande käme, daß die Chemo-Rezeptoren der Trypanosomen durch Inzucht in Fortfall kämen, aber notwendig ist ein solcher Fortfall nicht und die Natur hat in ihrem komplizierten Feinmechanismus einen anderen Ausweg gefunden, der viel schonender ist, als der Wegfall einer vielleicht notwendigen chemischen Struktur. Man wird ohne weiteres verstehen, daß, um den gewollten Zweck zu erreichen, es vollkommen ausreicht, wenn die Chemo-Rezeptoren der Trypanosomen eine derartige Herabsetzung der Avidität erfahren, daß nun das Verteilungsverhältnis vollkommen zugunsten des Organismus verschoben ist. Das ist nun in der Tat der Fall. Wären die Chemo-Rezeptoren vollkommen verschwunden, so müßten auch beim Reagenzglasversuch die Immunstämme fester sein als die anderen; re vera findet aber das Gegenteil hiervon statt. Es erklärt sich diese Sache auch einfach dadurch, daß die Verwandtschaft der Chemo-Rezeptoren eben auf die Konterbalance des Mäuseorganismus so eingestellt ist, daß in der Maus kein Arsen

mehr für Trypanosomen disponibel ist. Fällt aber dieses Gegengewicht weg, so kann sich das toxische Agens mit voller Wucht auf das Trypanosom stürzen. Ja ich möchte behaupten, daß es sich hier um eine biologische Einstellung von der allergrößten Feinheit handelt und daß die Natur sich nur auf das strikteste Necessaire beschränkt und nicht auf ein Minimum herabgeht.

Hierfür darf ich auf eine ganz ähnliche biologische Erscheinung aufmerksam machen. Ich hatte meinen Stamm an das Liverpooler Tropeninstitut geschickt, dasselbe konstatierte, daß der Atoxylstamm zwar bei der Maus die von mir beschriebene Festigkeit zeigte, aber nicht bei der Ratte. Dieses Resultat hat natürlich außerordentlich überraschend gewirkt, aber Sie verstehen es nach dem Gesagten ohne weiteres, wenn Sie annehmen, daß die Avidität des Rattenorganismus zum Trypocid geringer ist als diejenige der Maus; es überwiegt daher bei der Ratte die Trypocidie, weil das Trypanosom imstande ist, das Gift an sich zu reißen.

Gestatten Sie nun, daß ich wieder zu einem ganz anderen Gebiet übergehe. Es hieße Eulen nach Athen

tragen, wenn ich an dieser Stelle über das Wesen und die Bedeutung der Entdeckung Jenners, die den Wendepunkt der Seuchenbekämpfung und den Beginn der Immunisierungsperiode darstellt, ausführlich sprechen wollte. Ich will daher nur auf einen Punkt, der vielleicht auf die Modifikation, die das Variolagift durch die Passagen auf die Kuh erleidet, einiges Licht wirft, eingehen. Wie Ihnen bekannt, kommen auch bei Tieren pockenähnliche Erkrankungen vor, die zu der Variola des Menschen in naher verwandtschaftlicher Beziehung stehen. Es sind dies die sogenannten Schafpocken einerseits und dann die Vogelpocke. Gerade die letztere Affektion wurde in meinem Institut vor einigen Jahren von Sticker und Marx untersucht. Es handelt sich hier um eine durch kutane Impfung leicht übertragbare Affektion, die auf Hühner und Tauben übertragen werden kann und welche ausgedehnte pockenähnliche Hypertrophien des Epithels erzeugt. In den erkrankten Epithelien finden sich kuglige, stark färbbare Zelleinschließungen, welche ihrem Wesen nach sicher mit den Guarnerischen Körperchen zu identifizieren sind, die im Epithel auftreten, und welche in dem

Pockengift mit dem Vakzin in Berührung gekommen sind. Das Überstehen der Krankheit ruft, wie das schon bekannt war, bei den betreffenden Tieren eine vollkommene Immunität gegen spätere Infektionen hervor.

Wie schon erwähnt, geht das Virus der Vogelpocke, das nach den Untersuchungen meiner Mitarbeiter durch Kerzen filtriert werden kann, auf Huhn und Taube über. Bei der Impfung vom Huhn behält das Virus seine pathogenen Eigenschaften beliebige Zeit bei; ganz anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn man versucht, die bei der Taube entstehenden Epithelprodukte zur Impfung zu verwenden. Es zeigt sich hierbei, daß man die Impfung beliebige Zeit durch Tauben fortführen kann, daß aber die Virulenz für Hühner vollkommen geschwunden ist. Sie sehen also, daß es sich hier um einen Vorgang handelt, der in enger Beziehung zu der Modifikation, wie sie das Variolagift im Organismus der Kuh erleidet, steht. Der einzige Unterschied besteht darin, daß in dem einen Fall die Virulenz für den Ausgangswirt nur herabgesetzt, in dem anderen Fall, dem der Vogelpocke, aber vollkommen vernichtet ist. Ich

glaube, daß diese Erscheinung nur in einer Weise erklärt werden kann: denn man kann sich doch schlechterdings nicht vorstellen, daß durch eine Passage in dem Taubenorganismus die betreffenden Parasiten neue Rezeptoren bekommen, die imstande sind, feindliche, im Normalserum des Huhns enthaltene Stoffe an sich zu verankern. Viel näher liegt die Annahme, daß es sich hier um eine Form von Athrepsie handelt. Es kann wohl als sicher angenommen werden, daß die chemische Zusammensetzung von Taube und Huhn nicht identisch ist und daß demnach bei der Passage in der Taube die betreffenden Organismen andersartige Substanzen assimilieren, als dies beim Huhn der Fall ist. Es muß daher derjenige Teil der Rezeptoren, welcher für die nur dem Huhn zukommenden Nahrungsmaterialien eingestellt ist, außer Aktion gesetzt werden. Bei der großen Labilität ist es daher möglich, daß dieser Anteil der Rezeptoren einer Atrophie unterliegt, während die auf die Taubenstoffe gerichteten Rezeptoren eine entsprechende Vermehrung erhalten. So verliert daher der betreffende Mikroorganismus die Fähigkeit, bestimmte Stoffe des Hühnerorganismus

zu assimilieren. Überträgt man nun also einen derartigen Organismus auf das Huhn von neuem, so ist er, falls eine der spezifischen Huhnsubstanzen zur Fortpflanzung notwendig ist, nicht mehr imstande, innerhalb des Organismus sich weiter zu vermehren.

Es handelt sich also hier um den Schwund bestimmter, für die Ernährung unumgänglich nötiger Rezeptoren. Daß eine solche Veränderung, wenn sie einmal erworben ist, dauernd fortgepflanzt werden kann, ist nach den neuesten Erfahrungen, die ich speziell bei der Modifikation der arsenfesten Trypanosomen gefunden habe, nicht gerade wunderbar. Gerade der Totalverlust der betreffenden chemischen Strukturen muß Modifikationen irreparabel machen. Derartig krasse Fälle, wo durch eine einzige Passage ein dauernder Virulenzverlust für eine bestimmte Tierspezies eintritt, sind allerdings nicht so sehr häufig. Bei der Menschenpocke muß man dementsprechend annehmen, daß auch ein dauernder Verlust bestimmter Gruppierungen durch die Kuhpassage eingetreten ist, der als solcher nicht reparabel ist; ich glaube aber,

daß der Verlust bei der Kuhpocke ein relativ geringerer ist als bei der Vogelpocke.

Sehr häufig ist es dagegen in der Bakteriologie, daß die Veränderungen, die durch bestimmte Tierpassagen erzeugt sind, keinen dauernden Charakter annehmen. Es ist aber bekannt, daß man durch sukzessive Passagen die Streptokokken zur Maximalvirulenz für die betreffenden Passagetiere ausbilden kann, so daß man, beliebig von einer Tierspezies ausgehend, einen Kaninchenstamm, einen Mäusestamm etc. erzeugen kann. Aber es ist wiederum möglich, von einem solchen Stamm ausgehend, ihn durch Passagen auf andere Tiere wieder in einen andersartigen Stamm überzuführen und etwa aus einem Kaninchenstamm im Laufe längerer Zeiten wieder einen Mäusestamm zu erzielen. Es handelt sich hier eben um eine Athrepsie des Rezeptorenapparates der Bakterien für die betreffende Tierspezies, die aber im Gegensatz zu den Pockenvarietäten einen dauernden Charakter nicht besitzt. Ich glaube, daß ohne weiteres zugestanden werden muß, daß es bei der Taubenpocke im Organismus des Huhns sich aus-

schließlich um rein athreptische Funktionen handeln muß.

Ich vermute auch, daß auch die große Zahl der sogenannten nicht-pathogenen Organismen bei ihrer Einführung in den Tierkörper nach demselben Modus zugrunde geht. Wir brauchen hier nicht besondere Gifte des Organismus anzunehmen, sondern es genügt vollkommen die Annahme, daß die betreffenden Bakterien im Körper nicht die notwendigen Ernährungsbedingungen vorfinden und daher eine Vermehrung nicht erfahren können. Daß sie, falls dies der Fall ist, aber nicht dauernd im Organismus verweilen, beruht darauf, daß dann die Defensivkräfte des Organismus, die Phagocyten, in Aktion treten, die dann auf nicht spezifischem Wege die Schädlinge vernichten.

Bei den tierpathogenen Organismen wird es dagegen im allgemeinen nicht geraten sein, der Atrepsie eine irgendwie hervorragende Rolle zuzuschreiben. Die für ein bestimmtes Tier pathogenen Arten können aber nur dann pathogen sein, wenn sie in dem Organismus Ernährungsmöglichkeiten vorfinden, und dennoch gibt es nach meiner Ansicht

eine große Reihe von Infektionen, deren Bild dadurch gekennzeichnet ist, daß der Mikroorganismus bis auf wenige Reste athreptisch wird. Ich darf, um nur ein Beispiel zu erwähnen, an die schönen Untersuchungen meines Freundes A. Neisser erinnern; derselbe fand, daß Affen, denen subkutan oder intraperitoneal sehr große Mengen von Syphilisvirus injiziert waren, weder eine Infektion noch eine Immunisierung erfahren hatten.

Anzunehmen, daß im Serum der Affen Stoffe vorhanden sind, die für die Syphiliserreger abtötend wirken, erscheint ausgeschlossen; vielmehr wird man annehmen müssen, daß die so fragilen Spirillen deswegen infektionsuntüchtig geworden sind, weil sie im Serum keine Nährstoffe gefunden haben.

Dagegen wissen wir, daß man bei den höheren Affen von jeder Hautstelle aus, bei den niederen Affen vorwiegend von der Haut der Augenbrauen und des Penis typische Primäraffekte erzielen kann. Auch durch Einreiben auf eine Schnittfläche des Hodens gelang eine Infektion. Bei der Untersuchung der Organe der Affen zeigte sich, daß das Virus nur in wenigen Organen, insbesondere den blutbildenden

Organen, wie Milz, Knochenmark und Lymphdrüse sowie im Hoden vorhanden ist, während alle anderen Körperorgane sich als steril erwiesen. Daher meinte auch Neisser, daß die primären Prozesse in ganz bestimmten Geweben für das Zustandekommen der allgemeinen Erkrankung von Bedeutung sind. Wenn wir dieser Anschauung folgen, so können wir uns die Sachlage am einfachsten derart erklären, daß an und für sich das Blutserum der Affen nicht die Qualitäten hat, die zur Ernährung der Syphilisspirillen ausreichen, daß dagegen in bestimmten Zellen dieser Tiere, den Epithelzellen, den Hodenzellen und den leukocytogenen Zellen, Stoffe vorhanden sein müssen, die das Wachstum der Spirillen ermöglichen. Wahrscheinlich handelt es sich hier nur um ein Minimum eines auxilierten, aber für die Ernährung absolut notwendigen Agens.

Ich darf hier vielleicht daran erinnern, daß ja auch der Influenza-Bazillus, wie wir aus den Untersuchungen R. Pfeiffers wissen, in den üblichen Nährböden sich fortzupflanzen nicht imstande ist, sondern daß eine Spur Hämoglobin zum Wachstum unentbehrlich ist; so stelle ich mir auch das Ver-

hältnis bei der Syphilis vor. Alle die Organe, in denen die Syphilis primär übertragbar ist, sind die Träger des spezifischen Auxiliarstoffes.

Makroskopisch sinnfälliger werden diese Verhältnisse bei einer großen Reihe andersartiger Erkrankungen. Ich erwähne hier die Menschenpocke und die Kuhpocke, die Vogelpocke und die Schafpocke, die Maul- und Klauenseuche, das Trachom und die Lyssa sowie Hühnerpest und Scharlach. Bei all diesen Infektionen finden sich in den Epithelzellen die schon erwähnten eigentümlichen Zellveränderungen, die bei den Pocken als Guarnerische Körperchen, bei der Wut als Negrische Körperchen bezeichnet worden sind. Es kann wohl nach den neueren Untersuchungen angenommen werden, daß diese Zelleinschlüsse als solche nicht die Parasiten sind, sondern daß es sich hier um Derivate der Zellen handelt, die nach Prowazek aus Plastin- und Nuclease-Substanzen bestehen. Innerhalb dieser Masse finden sich dann die außerordentlich feinen Erreger eingeschlossen, die im allgemeinen so klein sind, daß sie kaum durch das Mikroskop scharf definiert werden können, mit

Ausnahme der Trachom-Einschlüsse, bei denen die Parasiten in deutlicher Weise sichtbar sind und unmittelbar den Stempel von etwas Organisiertem an sich tragen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß in all diesen Fällen die spezifische Lokalisation der Parasiten in ganz bestimmten Zellarten darauf hinweist, daß in diesen Zellen, vorwiegend Epithelzellen bei den Pockenerkrankungen, Trachom, Ganglienzellen bei Wut und Vogelpest, sich derartige, für die betreffenden Parasiten spezifische Auxiliarstoffe vorfinden, während in allen anderen Gebieten des Organismus die Bedingungen der Athrepsie vorherrschend sind.

Die auf der Nichtdisponibilität eines bestimmten Stoffes beruhende athreptische Immunität spielt nach meiner Auffassung eine sehr wichtige Rolle auch in der Geschwulstlehre.

Ich habe sogar auf Grund zahlreicher experimenteller Erfahrungen an den malignen Tumoren der Mäuse, die ja in der modernen Krebsforschung im Mittelpunkte des Interesses stehen, den Gedanken der Athrepsie zuerst gefaßt und glaube, daß eine große Reihe klinischer und experimenteller Tatsachen auf

diesem Gebiete nur mit dieser Hypothese zu erklären sind.

Wie Ihnen bekannt sein wird, handelt es sich bei den Mäusekrebsen um Geschwülste, die sehr weitgehende Analogien mit dem menschlichen Carcinom aufweisen, so daß es durchaus berechtigt erscheint, in den hier gesammelten Erfahrungen die solide Basis eines experimentellen Geschwulstbaues zu erblicken. Neben zahlreichen Analogien kommen den Mäusetumoren aber auch einige Besonderheiten zu, unter denen uns hier besonders die Metastasenbildung interessiert. Es ist eine sehr auffallende Tatsache, daß die in zahlreichen Generationen fortgezüchteten hochvirulenten Carcinome extreme, selten makroskopisch wahrnehmbare Metastasen aufweisen, während die langsam wachsenden Spontantumoren relativ häufig, wenn auch immer noch selten genug, große sekundäre Knoten in den Lungen bilden. Das Interesse an diesem sonderbaren Verhalten wächst mit dem von Haaland erbrachten Nachweis, daß mikroskopische Metastasen keineswegs zu den Seltenheiten gehören, daß dieselben jedoch in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle unter der

Grenze der makroskopischen Sichtbarkeit bleiben. Ich glaubte die Lösung des sich hier darbietenden Problems experimentell in Angriff nehmen zu können, indem ich gewissermaßen künstliche Metastasen setzte und zu ermitteln suchte, wie sich bei Tieren, die mit einem Impftumor behaftet waren, der Erfolg einer zweiten Impfung gestaltete. Ich konnte nun die interessante Tatsache konstatieren, daß der Erfolg der zweiten Impfung im umgekehrten Verhältnis zur Wuchsintensität des ersten Tumoren stand. Bei rapid wuchernden Sarkomen und Carcinomen verlief die Nachimpfung fast stets negativ, im besten Falle blieb der zweite Tumor hinter dem ersten beträchtlich an Größe zurück. Nur bei den äußerst langsam wachsenden Chondromen war ein greifbarer Unterschied in der Proliferationsenergie nicht zu konstatieren. In Übereinstimmung hiermit steht folgende tausendfältig gemachte Erfahrung: Wenn man, wie es in meinem Institut stets geschieht, bei der Impfung die Kapillare in der Inguinalgegend einführt und bis zur Achselhöhle vorstößt, so wird die Hauptimpfmasse an letzterem Orte deponiert, während an der Einstich-

stelle nur geringe Mengen haften bleiben. Bei den schnell wachsenden Carcinomen und Sarkomen entwickelt sich nun fast stets in der Axilla der große Haupttumor, dem gewöhnlich ein winziges Knötchen in inguine anhängt. Bei den Chondromen dagegen kommen beide Tumoren meist ziemlich gleichmäßig zur Entwicklung. Ähnelt im letzteren Falle das makroskopische Bild einer Sanduhr, so läßt es sich im ersteren treffend mit einem Luftballon mit anhängender Gondel vergleichen.

Nach meiner Ansicht sind diese Erscheinungen folgendermaßen zu deuten: jedes Wachstum ist in erster Linie abhängig von der Avidität der Zellen zu den Nährsubstanzen. Unter normalen Verhältnissen bestehen in dieser Hinsicht ganz bestimmte Verteilungsgesetze, durch die der normale Ablauf der Organfunktionen gewährleistet wird. Die Avidität der Tumorzellen ist gegenüber der der Körperzellen eine gesteigerte. Je stärker eine Geschwulst proliferiert, um so heftiger reißt sie die Nährstoffe aus dem Blute an sich. Bei rapidem Tumorwachstum kann daher sehr leicht der Fall eintreten, daß für solche Zellen,

die sich, wie die geimpften und metastatisch verschleppten, unter sehr schlechten Ernährungsbedingungen befinden, keine genügenden Nährstoffe disponibel sind, daß sie daher an Athrepsie zugrunde gehen oder zum mindesten stark in ihrem Wachstum geschädigt werden. Auf Grund dieser Anschauung ist es auch ohne weiteres verständlich, daß langsam wachsende Geschwülste unvergleichlich viel größere Dimensionen erreichen können als schnellwuchernde, denn bei jenen ist der Verbrauch an Nährsubstanzen trotz ihrer Größe ein geringerer als bei diesen, so daß der Gesamtorganismus nicht in dem gleichen Maße geschädigt wird.[1])

Es ist mir unverständlich, daß v. Dungern seine Zweifel an der Richtigkeit meiner Deutung damit begründen zu können glaubt, daß sich bisher ein experimenteller Beweis für die dauernde Erhöhung der Zellavidität durch gesteigerte Zufuhr von Nährstoffen nicht erbringen ließ. Ich habe nie behauptet, daß wir imstande sind, die Zellavidität dauernd künst-

[1]) In dieser Beziehung möchte ich auf die Beobachtungen Haalands (Berlin klin. Wochenschr. 1907. No. 23, p. 718) verweisen, der gezeigt hat, daß Gravidität häufig einen retardierenden Einfluß auf das Wachstum solcher Geschwülste ausübt.

lich zu steigern. Diese Fähigkeit würde ja die Möglichkeit der künstlichen Geschwulsterzeugung involvieren. Es steht daher mit meinen Anschauungen, wie v. Dungern meint, keineswegs in Widerspruch, daß durch eine künstlich gesetzte Hyperämie bessere Ernährung erzielt wird, und daß nach Entfernung großer Körperteile, z. B. bei Oberschenkelamputation, die Überernährung des Individuums sich nicht in einer Wucherung funktionierender Parenchymzellen, sondern in einer Vermehrung des Fettpolsters dokumentiert. Aus der Tatsache, daß die gesteigerte Avidität eine stärkere Bindung von Nährsubstanzen bedingt, folgt doch nicht umgekehrt, daß durch reichliche Ernährung die Avidität erhöht wird. Ein indirekt schädigender Einfluß aviderer Zellen auf weniger avide kann nur dann in die Erscheinung treten, wenn der Körper nicht genügend Nährmaterial zur Sättigung aller Aviditäten besitzt. Woher die höhere Avidität der Tumorzellen stammt, ist uns gänzlich unbekannt, denn diese bedeutet ja nichts mehr und nichts weniger als die letzte Frage nach der Geschwulstätiologie.

Eine ganz andere Bedeutung haben die spezifischen Wuchsstoffe, deren einwandfreien

Nachweis wir vor allem Starling verdanken. Bekanntlich hat dieser Forscher nach Injektion von Embryonenbrei den Beginn einer Laktation bei nichtträchtigen Tieren konstatieren können. Ich werde doch aber niemals behaupten, wie man nach der v. Dungernschen Deutung meiner Anschauungen vermuten könnte, daß eine virgo durch Überernährung eine laktierende Amme wird.

Die spezifischen Wuchsstoffe spielen auch sonst eine bedeutsame Rolle und hängen aufs innigste mit der athreptischen Immunität zusammen. So ist es bekannt, daß der Influenzabazillus zu seinem Wachstum unbedingt des Hämoglobins bedarf. Es gelingt daher sehr leicht, den Bazillus direkt aus dem Sputum zu züchten, das fast stets geringe Mengen des Blutfarbstoffes enthält. Wird jedoch bei weiteren Abimpfungen dem Nährboden nicht künstlich Hämoglobin zugesetzt, so gehen die Kulturen sehr bald ein.

Spezifische auxiliare Wuchsstoffe müssen wir auch bei allen Infektionskrankheiten annehmen, die durch eine ausgesprochene Lokalisation des Giftes ausgezeichnet sind, wie z. B. die Vogelpocke und selbst die Syphilis. Schon aus den Versuchen von

Neisser und Metschnikoff geht hervor, daß das syphilitische Gift bei Affen nur in bestimmten Organen, wie der Haut und den Lymphdrüsen, haftet, während die subkutane Impfung stets erfolglos verläuft; das Blut und die Körperflüssigkeiten überhaupt besitzen diesem Erreger gegenüber also athreptische Eigenschaften. Eine Vermehrung der Keime geht nur an den Lokalitäten vor sich, die die für jeden Infektionserreger spezifischen auxiliaren Wuchsstoffe besitzen.

Um ganz ähnliche Verhältnisse handelt es sich bei derjenigen Form der athreptischen Immunität, die sich aus meinen Impfversuchen mit Mäusetumorzellen auf Ratten herleitet. Bekanntlich ist es bisher niemals gelungen, normales oder Tumorgewebe auf artfremde Tiere erfolgreich zu übertragen. Die Grenzen der Transplantationsmöglichkeiten decken sich mit denen der Bastardierung. Es entstand jedoch die Frage, ob die gleichen Grenzen auch für unser hochvirulentes Tumormaterial zu Recht bestehen. Ich verwandte zu diesen Versuchen die Ratte als das der Maus phylogenetisch am nächsten

stehende Tier. Impft man einen virulenten Mäusetumor auf die Ratte, so ist in der Tat der Erfolg zunächst ein ganz anderer als bei allen bisher bekannt gewordenen einwandfreien Gewebsübertragungen außerhalb der Spezies. Die Zellen wuchern nämlich, ganz gleich, ob es sich um ein Carcinom, Sarkom oder einen Mischtumor handelt, in den ersten acht Tagen bei der Ratte wie bei der Maus. Es entstehen in dieser Zeit mandel- bis dattelgroße Geschwülste mit reichlichen Mitosen, die sich auch mikroskopisch in nichts von den Mäusetumoren unterscheiden. Nach acht Tagen ist jedoch der Höhepunkt des Wachstums erreicht, und nunmehr erfolgt eine ganz allmähliche Resorption, die nach weiteren acht bis vierzehn Tagen vollendet ist. Wird der Tumor auf der Höhe seiner Entwicklung auf eine zweite Ratte übertragen, so geht er hier überhaupt nicht an, während er bei der Rückimpfung auf die Maus wieder üppig weiterwuchert. Man kann diese Zickzackimpfung Maus-Ratte-Maus-Ratte beliebig lange fortsetzen, ohne im mindesten eine Einschränkung der Proliferationsenergie zu konstatieren. Wie ist nun auf Grund dieser Tatsachen die Immunität

des Rattenorganismus gegenüber den Mäusetumorzellen zu erklären?

Von vornherein ist eine auf Antikörper beruhende natürliche Immunität der Ratte bei dem anfänglich üppigen Zellwachstum absolut auszuschließen. Dagegen könnte man daran denken, daß die Resorption auf einer aktiven Immunisierung der Ratte beruht. Daß die letztere schließlich zustande kommt, ergibt sich aus der Tatsache, daß eine zweite Impfung auf eine Ratte, bei der der erste Tumor resorbiert ist, stets negativ verläuft.

Ich halte es jedoch für ganz unstatthaft, beide Immunitäten zu identifizieren. Zunächst ist es in hohem Grade unwahrscheinlich, daß in der Zeit, in der der Tumor im Rattenorganismus rapid wuchert, eine irgendwie erhebliche Resorption von Geschwulstelementen stattfindet. Sodann ist bis zu diesem Zeitpunkt eine Produktion von Antikörpern noch nicht nachgewiesen worden. Endlich müßte man, da die Rückimpfung auf die Maus niemals die geringste Schädigung erkennen läßt, mit v. Dungern annehmen, daß der im Rattenorganismus erzeugte Antikörper nur vom Rattenkomplement aktiviert wird, aber

nicht von dem der Maus. Auch hierfür ist bisher kein Beweis erbracht.

Sehr viel einfacher und ungezwungener erklären sich alle Erscheinungen durch die von mir angenommene Athrepsie. Die Mäusezellen brauchen zu ihrem Wachstum nicht nur die gewöhnlichen Nährstoffe, die ihnen auch die Ratte in reichlichstem Maße zuweist, sondern daneben noch einen ganz bestimmten Stoff, der eben nur im Mäuseorganismus vorhanden ist. Sie können sich daher nur so lange in der Ratte vermehren, als von dem spezifischen, mit der Impfung mitübertragenen Wuchsstoff noch etwas vorhanden ist. Ist derselbe verbraucht, so kann das Wachstum nur durch Zuführung neuen Stoffes, d. h. durch Rückimpfung auf die Maus, wieder angeregt werden.

Ebensowenig wie die Rattenimmunität kann diejenige Mäuseimmunität auf Antikörper bezogen werden, welche sich in der verschiedenen Impfausbeute bei differenten Tumorstämmen dokumentiert. Im allgemeinen schwankt die Impfausbeute, wenn wir von unvermeidlichen Zufälligkeiten absehen, in ein und demselben Stamm nur innerhalb

enger Grenzen. So geht unser auf grauen Mäusen gezüchtetes Carcinom konstant in etwa 20—25% an, der Jensensche Tumor nach den Angaben in der Literatur etwa in 40—60%, unsere übrigen Carcinome und Sarkome in 90—100%, und unser Chondrom ausnahmslos in 100%. Diese konstanten Differenzen sind keineswegs durch Antikörper zu erklären, sondern lediglich als der Ausdruck einer für jeden Stamm bestimmten Vitalität der Tumorzellen anzusehen.

Sehr deutlich tritt das athreptische Moment in den wiederholt von Michaelis, Bashford und Haaland konstatierten Fällen hervor, in denen virulente Tumoren entweder gar nicht oder nur mit einer sehr geringen Impfausbeute auf fremde Mäuserassen übertragen werden konnten. Im letzteren Falle konnte dann auch erst mühsam eine allmähliche Adaption an den fremden Nährboden erzielt werden.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, ist die Steigerung der Zellavidität zu den Nährstoffen das wichtigste Charakteristikum der Tumorzelle. Mit dieser Steigerung allein sind jedoch nicht alle Erscheinungen erklärt. Schon Albrecht hat betont, daß für die bös-

artigen Geschwülste nicht nur eine gesteigerte, sondern auch eine veränderte Assimilation angenommen werden muß in dem Sinne, daß die aus dem umgebenden Nährmedium aufgenommenen „Baustoffe“ in irgendeiner Weise „bis zu einer für die Teilung der herangewachsenen Zelle ausreichenden Menge“ gebunden oder festgelegt werden. Neben dieser durch den Rezeptorenapparat vermittelten gesteigerten Nährstoffaufnahme spielen meiner Ansicht nach noch chemotaktische Fernwirkungen bei den Geschwülsten eine wesentliche Rolle.

In sehr sinnfälliger Weise tritt diese Eigenschaft bei dem in meinem Institut seit Jahren gezüchteten Chondrom hervor. Es besteht bei dieser Geschwulst eine ausgesprochene chemotaktische Wirkung auf die Gefäße, so daß selbst kleine Impftumoren von acht bis vierzehn Tagen schon schwarz durch die Haut hindurchschimmern, und größere ganz gewöhnlich das Bild einer durch und durch hämorrhagischen Geschwulst darbieten. Diese angiotaktische Anlockung der Gefäße ist für das Wachstum der Geschwülste eine conditio sine qua non, denn wenn, wie bei intraperitonealer Impfung, die angiotaktische

Eigenschaft nicht in Aktion treten kann, oder, wie bei immunisierten Tieren, durch Zellschädigung verloren gegangen ist, so bleibt das Wachstum zeitlich und räumlich ungemein beschränkt und kommt schon früh unter starker Nekrotisierung des Gewebes zum gänzlichen Stillstand.

Wie Sie gesehen haben, habe ich in dem Vorhergehenden eine große Reihe anscheinend sehr verschiedenartiger Gegenstände aus der Biologie und der Pathologie behandelt, die aber doch durch ein gemeinsames Band miteinander verknüpft sind. Es handelt sich hier um den Kampf der verschiedenen Teile um den Nährstoff. Die Mehrzahl der chemischen Verbindungen sind innerhalb der Zellen in einer organischen Bindung mit den Zellkonstitutionen vereinigt. Dies gilt insbesondere, glaube ich, von den lipoiden Stoffen, dem Fett und dem Lecithin und anderen. In dieser Beziehung darf ich vielleicht daran erinnern, daß normales Gewebe, z. B. die Nierenrinde, das Fett in einer derartig kaschierten Form enthält, indem dasselbe weder mikroskopisch Fettkörnchen erkennen läßt, noch auch die bekannte Osmium-

säureschwärzung auftritt. Untersucht man das gleiche Organ im verfetteten Zustand, so zeigt dasselbe schon makroskopisch die weiße Farbe, während die mikroskopische Untersuchung eine kolossale Anzahl von Fettkörnchen in Osmiumschwärzung erkennen läßt. Extrahiert man eine normale und kranke Niere, untersucht den Ätherrückstand, so ist, wie Dunham bewiesen hat, die Menge des so gewonnenen Extraktes, der ein Gemenge von Fetten mit Lecithin darstellt, in beiden Fällen genau die gleiche. Es hat also in diesem Falle der Akt der Verfettung nur darin bestanden, daß die organische Verbindung zwischen den Eiweißstoffen und den Lipoiden geschwunden ist und daß die Komponenten in Freiheit gesetzt und somit leicht erkennbar geworden sind.

Diese Erfahrungen stehen auch mit den Beobachtungen, die ich aus Anlaß der Kyes schen Arbeiten über das Schlangengift schon früher mitgeteilt habe, in vollkommener Analogie. Ja, es scheint sogar, daß die Zuckerarten in ähnlicher Weise chemisch fest gebunden sein können, aber ich glaube, daß auch die komplexen Kohlehydrate, z. B. das Glykogen, im Körper in kaschierter Form enthalten

sein können. Wenigstens spricht hierfür der Umstand und die Erfahrung, die ich bei dem Glykogennachweis innerhalb der polynukleären Zelle gemacht habe. Die normale polynukleäre Zelle gibt nie die charakteristische Jodreaktion, dieselbe tritt jedoch sehr häufig dann ein, wenn irgendwelche Schädlichkeiten den Organismus treffen. So ist Ihnen ja bekannt, daß bei einer Reihe von Intoxikationen die weißen Blutkörperchen die bekannte Glykogenreaktion aufweisen, ja es genügt schon der geringe Reiz, den die Blutkörperchen veranlassen, um in ihrem Leib die Abspaltung des Glykogens vor sich gehen zu lassen.

Man wird annehmen müssen, daß alle diese Verbindungen mit bestimmten Gruppen des Protoplasmas verbunden sind und daß der Zerfall dieser Verbindungen fermentativ zustande kommt, ähnlich wie die Amygdaline unter dem Einfluß des Emulsins in Zucker, Blausäure und Benzaldehyd zerlegt werden. Sehr interessant dürfte es sein, zu hören, daß es vielfach gelingt, durch einfache Extraktionsmittel, wie Alkohol, Äther, den Zellen Fett in Substanzen zu entreißen, die noch einen organischen Komponenten enthalten, trotzdem sie chemisch be-

trachtet zunächst als eine reine lipoide Substanz imponieren. Solche Extrakte haben Landsteiner, Bang und Forssmann aus roten Blutkörperchen hergestellt und fanden, daß man mit solchen Extrakten spezifische Hämolysine erzeugen kann. Diese Erscheinung, die sie im Gegensatz zu meiner Anschauung in der Seitenkettentheorie verwenden wollten, erklärt sich in der einfachsten Weise durch die Beobachtungen von Kyes über die Schlangengift-Lecithide. Das Lecithid entspricht scheinbar einer rein fettähnlichen Substanz, die in Chloroform, sogar Toluol, Alkohol löslich ist, es stellt also einen typischen Fettkörper dar, aber re vera enthält es, wie aus den früher gegebenen Daten ersichtlich, eine ganz geringe Menge des Giftes in chemischer Bindung, und dieser Anteil ist es, der eben die biologische Reaktion auslöst. Daß trotz dieser nicht fetthaltigen Komponenten die Verbindung scheinbar als ein gewöhnlicher Fettstoff imponiert, beruht darauf, daß eben in die Verbindung eine große Reihe von Fettmolekülen eingetreten sind, die der Gesamtheit den spezifischen Charakter aufdrücken.

Schon immer und immer wieder habe ich betont, daß viele Nährstoffe in den Zellen nicht frei vorhanden sind und daher nicht für ein beliebiges Eindringen zur Disposition stehen, sondern daß es immer eines Kampfes bedarf, um die Substanzen für dieses disponibel zu machen. Für Schlangengift habe ich gezeigt, daß es sich hier um ein einfaches chemisches Differential zweier chemischer Aviditäten handelt, bei den Bakterien kann dagegen die Sache etwas komplizierter liegen, indem zwei Möglichkeiten vorhanden sind:

1. eine direkte Assimilation infolge einer höheren Verwandtschaft,

   und

2. eine indirekte Aktion durch Schädigung der Zelle.

Nehmen wir z. B. an, daß ein Mikroorganismus, der in die Zelle gelangt, nicht imstande sei, die Fette direkt zu spalten, so werden diese direkt für ihn nicht assimilierbar. Trotzdem kann er doch zum Genuß dieser Materialien gelangen, wenn er etwa ein Gift sezerniert, welches die Zelle schädigt, so daß nun das

Protoplasma gespaltet wird. Dann ist das Fett frei und kann von dem Mikroorganismus assimiliert werden, selbst wenn seine direkte Verwandtschaft zu dem Stoff eine ganz geringe ist. Auf jeden Fall dürften diese Betrachtungen insofern nicht ohne Interesse sein, als sie eine Seite der Biologie und Pathologie berühren, die im allgemeinen in neueren Zeiten etwas in den Hintergrund gedrängt worden ist insofern, als man hier bei allen Prozessen der Infektion an erster Stelle immer an die spezifische Abtötung der Bakterien durch die direkten Giftstoffe des Organismus, die Haptine etc., gedacht hat, aber die einfache Möglichkeit, daß bestimmte Organismen eben nur wachsen können, wenn ganz bestimmte Vorbedingungen für ihre Ernährung vorhanden sind, und daß sie zugrunde gehen, wenn diese fehlen, etwas vernachlässigt worden ist. Aber ich glaube, daß dieser Modus eben doch in vieler Beziehung von großer Bedeutung sein kann und zumal für die Auffassung der Carcinom-Immunität von ausschlaggebender Bedeutung ist. Auf jeden Fall handelt es sich bei allen diesen Fragen um ein höchst komplexes Gebiet, in dem viele Möglichkeiten vorhanden sind, und im wesentlichen

handelt es sich um ein Differential der Aviditäten.

Wir haben gesehen, daß die Trypanosomen ihre Avidität zum Arsenik verändern und daher scheinbar die Immunität erwerben können. Genau das Gegenteil kann vorkommen, wenn es sich um einen Stoff handelt, der ein Nährstoff ist. Hier können wir ebensogut annehmen, daß die Avidität der Rezeptoren eine Erhöhung erfährt. Genau dasselbe wird natürlich auch bei Mikroorganismen der Fall sein können; dieselben können physiologisch ihre Aviditäten verändern und erhöhen. So handelt es sich in all diesen Fragen um einen Kampf der Adaptionsfähigkeit von Parasit und Wirt. Derjenige wird den Sieg davontragen, dessen Adaptionsfähigkeit schließlich die weitgehendere ist.

Natürlich spielen bei diesem Kampf indirekte Aktionen auch eine große Rolle, die darin besteht, daß gelöste Produkte von beiden Seiten sezerniert werden, die die Vitalität und die normale Reaktionsfähigkeit aufheben. Bei den Bakterien sind dieses die Toxine und die gelösten Leibessubstanzen, von seiten des Organismus die Antikörper.

Weiterhin spielt noch die Sicherung und Deckung eine Rolle. Wir haben gezeigt, daß die Bakterien aktiv Orte aufsuchen, in denen sie möglichst gute Ernährungsbedingungen finden, während der Organismus einerseits durch die Phagocyten und durch Abkapselung andererseits die pathogenen Keime unschädlich zu machen und zu eliminieren versucht. Sie sehen also, es handelt sich hier um einen Kampf, der auf verschiedenen Gebieten geführt wird, in dem aber die Reaktion der Aktion entspricht. Der Kampf spielt sich in dreifacher Weise ab: auf dem Gebiet der Aviditätsvariation, auf dem Gebiet der Giftvariation und auf dem Gebiet der Lokalisation.

Dritter Vortrag.

Chemotherapeutische Trypanosomenstudien.

Harben Lectures for 1907 of The Royal Institute of Public Health London, gehalten den 11. Juni 1907[1]).

Die wunderbaren Fortschritte, die in den letzten Jahrzehnten auf fast allen Gebieten der Medizin gemacht worden sind, wurden von unserem Herrn Vorsitzenden schon erwähnt, so daß ich hier auf dieselben nicht mehr zurückzukommen brauche. Nur ein Gebiet ist in diesem allgemeinen Fortschritt offenbar zurückgeblieben, es ist das die therapeutische Beeinflussung der Erkrankungen durch die Zuführung von chemischen Heilstoffen. Zum Teil ist dieser mangelnde Fortschritt dadurch zu erklären, daß die wissenschaftlichen Grundlagen, die für die Chemotherapie zu gelten haben, nicht im allgemeinen zu der Entwicklung gelangt sind, die für die Lösung der

[1]) Journal of the Royal Institute of Public Health, Vol. XV No. 8, Aug. 1907.

Aufgabe notwendig war. Die Pharmakologie ist im wesentlichen eine Toxikologie geworden und dem wirklichen Heilzwecke der Medizin etwas entfremdet worden. Es erklärt sich dies daraus, daß im allgemeinen die Versuche über die Arzneimittel an normalen Tieren angestellt werden, und vorwiegend mit solchen Substanzen, die wie die Alkaloide zwar besonders interessante toxikologische Phänomene darbieten, die der wissenschaftlichen Analyse zugänglich sind; aber es braucht wohl in diesen Kreisen kaum gesagt zu werden, daß es auch durchaus notwendig ist, Heilstoffe an den erkrankten Tieren zu studieren. Was nutzt es uns, wenn wir ermitteln, in welcher Weise das Sublimat toxisch wirkt, daß bei Jodkaliwirkung der Herztod eintritt! Aus diesen Feststellungen können wir nie die Ableitung auf die Therapie machen; wir können nicht erkennen, daß diese Substanzen geeignet sind, die syphilitischen oder sonst welche Produkte zur Heilung zu bringen.

Wenn man derartige Studien betreiben will, muß man das Gebiet der experimentellen Therapie beschreiten; man muß Krankheiten an Tieren künstlich

erzeugen und dann an solchen Tieren die Heilstudien anstellen.

In der Tat sind die großen Fortschritte, die wir in der Therapie erzielt haben — ich erwähne hier insbesondere die Organotherapie, Kochs Tuberkulosestudien und die moderne Antitoxinbehandlung —, vorwiegend auf diesem Wege gewonnen worden. Aber für die eigentliche Therapie mit chemischen Mitteln, die hier als Chemotherapie bezeichnet werden soll und die meiner Ansicht nach immer in den Vordergrund gestellt werden muß, gilt es jetzt erst, die Grundlage zu schaffen. Und ich hoffe, daß es gelingen wird, auf diesem Wege in den nächsten Jahren noch ganz erhebliche Fortschritte zu erzielen.

Das Gesetz, das allen diesen Studien zugrunde gelegt ist, zeigt höchst einfache Natur und läßt sich in wenig Worte zusammenfassen. Der erste Grundsatz ist darin zu sehen, daß Stoffe nur diejenigen Parasiten beeinflussen können, von denen sie aufgenommen werden. Es wirkt also jedes Heilmittel nur, wenn es gespeichert werden kann, wenn es also parasitotrop ist. Eine Speicherung, Parasitotropie, kann aber im lebenden Organismus nur statt-

finden, wenn die Gewebsaffinitäten keine zu hohen sind. Es muß also bei jedem wirklichen Heilmittel die Parasitotropie zur Organotropie in einem bestimmten gesetzmäßigen Verhältnis stehen.

Gestatten Sie, daß ich an einem Spezialfalle, dem der Trypanosomen, Ihnen diese meine Anschauungen etwas ausführlicher darlege.

Den Trypanosomenstudien, die neuerdings vor allem im Institut Pasteur unter der Ägide von Laveran und Mesnil im Liverpooler Tropeninstitut und im Speyerhaus in Frankfurt a. M. auf das eifrigste betrieben werden, kommt in doppelter Beziehung sowohl praktisch wie theoretisch eine hervorragende Rolle zu, insofern nämlich, als hier zum ersten Male die Minierarbeit der experimentellen Therapie in volle Aktion getreten ist und eine Basis geschaffen hat, auf der die praktische Bekämpfung der Schlafkrankheit hoffentlich wohl in Angriff genommen werden kann. Die überaus große Schwierigkeit erhellt aus der Tatsache, daß Hunderte und Tausende von Substanzen im Tierversuch erprobt werden müssen, bis nur wenige gefunden sind, denen ein therapeutischer Effekt zukommt. Ich selbst habe

im Laufe der Zeit über 600 Körper ausprobiert. Aus der Wirkung dieser Substanzen im Tierkörper ergeben sich Fingerzeige, was zu vermeiden und in welcher Richtung zweckmäßig therapeutisch vorzugehen ist. Ohne auf die Einzelheiten meiner Studien hier einzugehen, will ich im folgenden in großen Zügen nur die Hauptresultate mitteilen.

Die Stoffe, die sich bisher in der Bekämpfung der Trypanosomenerkrankung als wirksam erwiesen haben, können in drei Gruppen eingestellt werden, nämlich:

1. in die der basischen Triphenylmethan-Farbstoffe,
2. in die der Benzidinfarbstoffe und
3. in die der Arsenikalien.

Quecksilbersalze können bei allen diesen als Adjuvantia zur Verwendung kommen. Unter den Triphenylmethanfarbstoffen, welche zuerst von Wendelstadt angewendet wurden, ist das weitaus beste das Parafuchsin. Man kann Mäuse durch Fuchsinvorfütterung lange Zeit gegen eine Infektion trypanosomenfest machen, und ich glaube, daß dieses unschuldige Mittel für die Prophylaxe gegen die

menschliche Schlafkrankheit in den Tropen wohl anwendbar ist.

Das Trypanrot, ein Typ der zweiten, zur Benzidingruppe gehörigen Substanzklasse, ist ein Baumwollfarbstoff, der die Eigentümlichkeit hat, Mäuse Monate hindurch auf das intensivste echt zu färben. Ich habe noch eine Reihe ähnlicher Farbstoffe aus der Benzidinreihe dargestellt, die zum Teil noch eine bessere Wirkung aufweisen, als das Trypanrot. Noch Besseres leistet in einer Reihe von Fällen ein von Nicole und Mesnil hergestellter blauer Farbstoff, der derselben Gruppe angehört.

Der Wert der Arsenikalien, die schon seit langer Zeit bei Trypanosomenerkrankungen angewandt werden, ist zuerst von Laveran erkannt worden. Später fand man im Liverpooler Tropeninstitut ein wirksameres Mittel in dem Atoxyl, das durch Behandlung von Anilin mit Arsensäure gewonnen und von den Darstellern als ein sogenanntes Arsensäure-Anilid angesprochen wurde, d. h., als eine Verbindung, in der der Arsensäurerest an der Amidogruppe haften sollte, etwa so, wie im Acetanilid die Essigsäure gebunden ist. Nun wissen Sie alle, daß der Am-

moniakrest, der im Anilin sehr reaktionsfähig ist, diese seine Eigenschaften im Acetanilid vollkommen verloren hat. Das Acetanilid ist eben eine fast indifferente Verbindung. So war auch durch die Auffassung des Atoxyls als Arsensäure-Anilid gewissermaßen der Fortentwicklung dieser Verbindung der Lebensfaden abgeschnitten. Es gelang mir nun in Gemeinschaft mit Bertheim nachzuweisen, daß diese Verbindung ganz anders aufgefaßt werden muß, indem nämlich der Amidorest vollkommen frei ist und der Arsensäurerest im Benzolkern in der Parastellung haftet. Das Atoxyl ist mithin re vera als Paramidophenylarsinsäure zu bezeichnen und würde auch erzeugt werden können, indem man die Phenylarsinsäure in der Parastellung nitriert und darin reduziert. Allerdings ist dieser Weg in praxi sehr schwierig und umständlich.

Jedenfalls ist aber durch unsere Feststellung die Möglichkeit gegeben, sehr viele Derivate des Atoxyls darzustellen. Wir haben deren über 100 gewonnen und therapeutisch geprüft. Dabei hat sich herausgestellt, daß z. B. durch Einführung des Acetylrestes in die Amidogruppe die Acetylparamido-

phenylarsinsäure entsteht, die für Mäuse viel ungiftiger ist als das Atoxyl. Mit Hilfe dieser Verbindung ist es uns sogar möglich, eines der denkbar schwersten Heilprobleme zu lösen. Mäuse, die mit unseren virulentesten Stämmen infiziert sind und unbehandelt nach drei Tagen sterben, können in $^2/_3$ der Fälle 12—14 Stunden vor dem Tode mit diesem Mittel geheilt werden. Diese Heilung ist durch monatelange Beobachtung sichergestellt. Solche Heilresultate sind noch nie in der Literatur verzeichnet worden. Denn in den bisherigen Angaben handelt es sich fast ausschließlich um Versuche in früheren Perioden der Infektion, zu einer Zeit, wo nur wenige Parasiten vorhanden sind. In diesen Fällen heilt die Acetylverbindung Mäuse fast in 100 Prozent. Leider wird sie bei anderen Tieren, besonders dem Pferd, in Essigsäure und Anilin gespalten und kann daher lange nicht die Wirksamkeit entfalten wie bei der Maus. Trotzdem sind die Resultate bei der Maus so vorzügliche, daß sie uns ermutigen müssen, energisch auf dem eingeschlagenen Forschungsweg fortzufahren.

Wenngleich die Atoxylfestigkeit bei der

Maus gewöhnlich erst nach einem längeren Zeitraum eintritt, so sind mir doch auch Fälle begegnet, in denen sie schon nach 14 Tagen erkennbar war. Diese Beobachtung ist deswegen von Wichtigkeit, weil sie die Möglichkeit zuläßt, daß die trotz lange Zeit fortgesetzter Behandlung negativen Erfolge in der Therapie der Schlafkrankheit, über die Ayres Kopke, Broden, Rodhain, Todd und van Campenhout berichten, ebenfalls auf einer Festigkeit beruht.

Ebenso wie gegen das Atoxyl wird auch gegen das Parafuchsin, sowie gegen das Trypanrot und Trypanblau eine Festigkeit erzielt. Ferner hat Franke in meinem Institut gefunden, daß auch gegen die Schutzstoffe, die durch das Bestehen einer Infektion eintreten, derartige feste Stämme existieren können, ein Befund, der jüngst auch von Levaditi bei den Spirillen des Recurrens gemacht wurde. Es handelt sich also hier offenbar um ein allgemeines Gesetz, was um so wichtiger ist, als die einmal erworbene Änderung zu den vererbbaren Eigenschaften gehört. In einem Zeitraum von anderthalb Jahren habe ich den atoxylfesten Stamm durch mehr

als 125 Passagen gezüchtet, ohne eine Abnahme seiner Widerstandsfähigkeit beobachten zu können. Von Bedeutung ist ferner die Tatsache, daß die Festigkeit aller Stämme eine spezifische ist. So sind die fuchsinfesten Stämme nur resistent gegen Fuchsin, nicht aber gegen Atoxyl oder Trypanrot und vice versa. Dagegen erstreckt sich die Festigkeit auf chemisch differente Körper derselben Gruppe, so daß uns damit die Möglichkeit gegeben ist, im Einzelfalle zu entscheiden, welcher Gruppe ein neues gegen Trypanosomen wirksames Mittel einzureihen ist. So ist beispielsweise der atoxylfeste Stamm auch fest gegen eine Reihe von Derivaten, wie das Acetylatoxyl, die Paraoxyphenylarsinsäure, die ein Derivat des Phenols ist, und zahlreiche andere Verbindungen. Bei 100 trypanociden Stoffen kann also mit Hilfe des atoxylfesten Stammes entschieden werden, welche Mittel eine Arsengruppe enthalten.

Des weiteren hat sich herausgestellt, daß die Festigkeit gegen das Trypanrot und Trypanblau eine gegenseitige ist, trotz der großen chemischen Verschiedenheit beider Verbindungen, die eigentlich nur darin übereinstimmen, daß sie Naphthalinkerne

enthalten, die in einer bestimmten Position 3:6 durch Schwefelsäurereste ergänzt sind.

Wir besitzen also in der spezifischen Festigkeit gewissermaßen ein therapeutisches Sieb, ein cribrum therapeuticum, um die pharmakologische Klassifikation eines neuen therapeutischen Mittels vorzunehmen. Wirkt dasselbe auf alle drei unserer festen Stämme abtötend, so muß es notwendig einer neuen, vierten Gruppe eingereiht werden. Man kann sich diese Prüfung natürlich dadurch sehr erleichtern, daß man sich solcher Stämme bedient, die gleichzeitig gegen alle bisher bekannten Gruppen gefestigt sind. Ich habe mit Browning einen solchen gleichzeitig gegen Atoxyl, Trypanrot und Fuchsin festen Stamm hergestellt. Bei einem solchen Stamm genügt ein einziger Tierversuch zur Klassifikation eines neuen Mittels. Injiziert man dasselbe einer solchen dreifach gefestigten Maus, so bestehen zwei Möglichkeiten, entweder die Trypanosomen wuchern weiter, dann gehört der Stoff zu einem der drei schon bekannten Typen, oder die Trypanosomen werden beeinflußt, so handelt es sich um einen neuen Typus. Sie sehen, daß wir in diesen festen Stämmen eine Möglichkeit

haben, die Stoffe von verschiedenartiger Wirksamkeit auseinander zu halten, also ein Problem zu lösen, das bisher überhaupt nicht aufgeworfen werden konnte. Es ist damit ein Weg gegeben, um in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung einzudringen und gewissermaßen Klarheit zu gewinnen de sedibus et causis pharmacorum.

An dieser Stelle möchte ich nun ganz besonders darauf hinweisen, daß nach meiner Vorstellung auch die Arzneistoffe von bestimmten chemischen Konfigurationen des Protoplasmas gebunden werden. Ich setze damit diesen Vorgang in eine gewisse Analogie zu der Bindung der Toxine und verwandter Eiweißkörper. Doch bestehen andererseits durchgreifende Differenzen. Wie ich in meinen früheren Arbeiten immer und immer wieder betont habe, ist die Bindung der Toxine eine ganz eigenartige, da durch sie eine Assimilation zustande kommt, die offenbar auf mehr oder weniger synthetische Prozesse hinausläuft. Es handelt sich bei diesen immunitätauslösenden Toxinrezeptoren um mehr selbständige Gebilde, die für die Assimilation präformiert sind. Diese Selb-

ständigkeit tritt darin zutage, daß die Rezeptoren, wie es dem Sinn der Seitenkettentheorie entspricht, sehr leicht übermäßig neu gebildet und von der Zelle losgelöst frei ins Blut gelangen können.

Ich bin nun zu der Anschauung gekommen, daß auch ein Teil der chemischen Substanzen durch Analoga der Rezeptoren aufgenommen wird, die ich im Gegensatz zu den Toxinrezeptoren als Chemorezeptoren bezeichnen möchte. Eine besondere Stütze sehe ich in der Tatsache, daß, wie oben bemerkt, der atoxylfeste Stamm auch gegen eine große Reihe von Atoxylderivaten fest ist, die sich chemisch außerordentlich voneinander unterscheiden. Offenbar stellt also hier die Arsengruppe die allen diesen Derivaten gemeinsame Angriffsstelle dar; der Arsenrest wird als solcher gebunden. Man muß sich allerdings die Chemorezeptoren weit einfacher gebaut denken, als die Toxinrezeptoren. Sie besitzen nicht die gleiche Selbständigkeit, können sich dementsprechend bei chronischen Vergiftungen nicht vermehren und werden, da sie sessil sind, auch nicht nach Art der Antikörper in das Blut abgestoßen. So viel differente Chemorezeptoren eine bestimmte Try-

panosomenzelle für Gifte hat, soviel Angriffsstellen besitzt sie. Mit Hilfe der Immunstämme können wir diese Angriffsgruppen Stück für Stück abzählen.

Die Auffindung irgendeines beliebigen trypanociden Stoffes wird immer ein Spiel des Zufalls und Ausprobierens sein. Jede Angriffsstelle kann natürlich zu einer ganzen Schar von Einzelsubstanzen, die durch eine spezifische Gruppierung, z. B. den Arsenrest, vereint sind, passen. Ziel des Experimentes wird es sein, aus dieser großen Schar durch systematische chemische Forschung die geeignetsten Stoffe herauszusuchen und so die optimalen Zentren aufzufinden. Diese Aufgabe ist insofern nicht leicht, als nach den von mir in langen Jahren gewonnenen Erfahrungen, die sich mit denen Mesnils decken, die verschiedenen Tierspezies verschiedene Optima besitzen und so die Arbeit für jede Trypanosomenspezies extra durchgeführt werden muß. So ist z. B. das Trypanosoma gambiense bei der Maus mit den Arsenikalien weit leichter angreifbar, als die anderen tierpathogenen Stämme, während sich Fuchsin und einige Derivate desselben in ihrer Wirkung gerade umge-

kehrt verhalten. Aber schließlich ist das Problem nicht unlösbar, da es sich immerhin nur um eine beschränkte Zahl von Tierspezies und Erregern handelt und daher die Hoffnung besteht, daß es den vereinten Kräften der Forscher in den verschiedenen Instituten gelingen wird, das praktisch so bedeutungsvolle Ziel der Heilung der Schlafkrankheit zu erreichen.

Gerade im Hinblick auf das praktisch therapeutische Vorgehen ist die Kenntnis der verschiedenen Angriffsstellen von großer Wichtigkeit, da sie uns die Möglichkeit gewährt, durch Kombination neuer Mittel gegen die Krankheit vorzugehen.

Das Prinzip der Kombinationstherapie besteht darin, den Feind von zwei oder drei Seiten gleichzeitig zu greifen und so zu bewirken, daß verschiedene Substanzen, von denen jede für sich keine genügende Wirkung erzielt, vereint einen vollen Erfolg herbeiführen. So haben Laveran und Franke gezeigt, daß es gelingt, Infektionen, die weder durch Trypanrot noch durch Atoxyl allein beeinflußt werden, durch Kombination beider zu heilen. Auch ich bin vielfach im Laufe der Jahre derartigen Fällen begegnet und habe mich überzeugt, daß an sich wenig wirksame

Stoffe doch einen guten Effekt ausüben können, wenn sie als Ergänzung wirksamerer aber nicht absolut heilender Substanzen angewendet werden. Nehmen wir beispielsweise an, daß ein hochtrypanocides Mittel von 100 Parasiten 98 abtötet, so wird zwar eine momentane Besserung, aber keine definitive Heilung erzielt werden, da die zwei restierenden Trypanosomen über kurz oder lang ein Recidiv hervorrufen werden. Kombiniert man aber das erste stark wirkende Mittel mit einem wenn auch sehr viel schwächeren, das aber gerade diese zwei noch nicht beeinflußten Parasiten abtötet, so kann durch diese Kombination eine sonst nicht erreichbare Heilung zustande kommen. Sehr interessant ist in dieser Beziehung die aus dem Liverpooler Tropeninstitut hervorgegangene Arbeit, in welcher der volle Erfolg ergänzender Sublimatdosen bei der Atoxylbehandlung von Tieren, die mit Schlafkrankheit infiziert waren, erwiesen ist[1]).

Für den Menschen ist die Kombinationstherapie noch aus einem weiteren Grunde von der größten

---

[1]) Das Quecksilber hat in diesen Fällen nur die Wirkung eines Adjuvans, da, wie gezeigt worden ist, sein Einfluß auf die Trypanosomen, wenn es allein angewandt wird, ganz unbedeutend ist.

Bedeutung. Die vollständige Sterilisierung des Körpers, d. h. die Abtötung sämtlicher Parasiten, gelingt vielfach erst mit Dosen, die den tödlich wirkenden sehr nahe kommen. Ein derartiges das Leben direkt gefährdendes Vorgehen ist wohl im Tierexperiment erlaubt, aber nicht beim Menschen. Man darf nun wohl mit Sicherheit erwarten, daß durch gleichzeitige (event. auch sukzessive) Anwendung von drei, vier oder fünf verschiedenen Stoffen, deren Wirkung sich auf die Parasiten konzentriert, im Organismus des Wirbeltieres aber auf verschiedene Organe verteilt, eine Heilung möglich ist, ohne das Leben zu gefährden.

Es ist ja ganz selbstverständlich, daß die moderne Therapie, die im allgemeinen am Menschen arbeitet, und zwar unter Verhältnissen, die eine wirkliche Beurteilung des Heilverlaufes sehr erschweren, in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich mit einheitlichen Stoffen operiert hat. Andererseits möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß in der Rezeptur der alten Ärzte aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts eine Vorliebe für lange Kombinationsrezepte hervorgeht, die uns zwar heute vielfach veraltet erscheint,

die aber unzweifelhaft einer durch reiche praktische Erfahrung geschärften gesunden Beobachtungsgabe entsprungen ist. Mag das seinerzeit beliebte therapeutische Vorgehen auch über das Ziel hinausgeschossen sein, ein wahrer Kern scheint in ihm zu liegen und durch die neueste Forschung seine wissenschaftliche Sanktion zu erhalten.

Die Bedeutung der Kombinationstherapie ergibt sich endlich noch aus der oben ausführlich besprochenen Festigkeit. Der Umstand, daß mit der häufigen Wiederholung von nicht absolut sterilisierenden Gaben allmählich eine Festigkeit gegen das betreffende Mittel eintritt, legt es uns besonders nahe, den Hauptschlag möglichst vollständig auszuführen, ein Ziel, das nach dem Vorhergesagten voraussichtlich am besten durch eine geeignete Kombination von Stoffen erreicht werden kann. Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß ich schon vor zwei Jahrzehnten eine nicht unbeträchtliche Wirksamkeit des Methylenblaus bei gewissen Formen der Malaria konstatieren konnte. Eine ausgedehnte Verwendung hat dieser Farbstoff jedoch nicht erlangt, weil seine Wirkung hinter der des Chinins zurückstand. Auf

Grund der jetzt gewonnenen Erfahrungen halte ich jedoch durchaus den Versuch für berechtigt, durch kombinierte Gaben von Chinin und Methylenblau den Angriff gegen die Malaria zu verstärken.

Am Schlusse meiner Betrachtungen angelangt, möchte ich noch einmal betonen, daß die Bedeutung der Trypanosomenstudien eine doppelte ist. Erstens eine theoretische, insofern sie uns einen tiefen Einblick in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung gewinnen läßt, und zweitens eine praktische, indem durch die hier angewandte Forschungsmethodik und insbesondere durch die Ausbildung der Kombinationstherapie der Weg zu einer erfolgreichen Bekämpfung der Trypanosomenerkrankungen gebahnt ist. Zugleich aber besteht die Hoffnung, daß auch über diesen engeren Rahmen hinaus die Studien sich für den Kampf gegen die Infektionskrankheiten überhaupt als fruchtbar erweisen werden und daß das Programm einer effektiven einzeitigen Sterilisierung des Organismus durch die Kombination spezifischer Chemotherapeutica eine immer größere Bedeutung gewinnen wird.

Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung.

Vortrag, gehalten vor den Studenten der Amsterdamer Universität, Vereinigung für wissenschaftliche Arbeit, 1. Juni 1908.

Auf dem Gebiete der Geschwulstlehre hat sich im letzten Dezennium eine durchgreifende Umwälzung vollzogen. Nachdem sich die Forschung ein halb Jahrhundert hindurch fast ausschließlich in anatomischen Bahnen bewegt und in der Hand der führenden Meister der Pathologie die feinsten Details der histologischen Struktur aufgedeckt hatte, war eine Zeit offenkundiger Stagnation angebrochen. Den neuen Fragestellungen konnte die alte Methodik nicht mehr gerecht werden, und immer dringender machte sich das Bedürfnis fühlbar, die Lösung des Krebsproblems durch Erschließung neuer Quellen wirksamer als bisher zu fördern. Was die Anatomie nicht zu leisten imstande war, konnte von der experimentellen Richtung erhofft werden, für die der Weg prinzipiell durch den grundlegenden Versuch Hanaus bei der Ratte eröffnet war. Immerhin dauerte es noch geraume Zeit, bis durch die Bemühungen zahlreicher Forscher, unter denen ich Velich, Leo Loeb,

Morau und vor allem Jensen nenne, der Beweis erbracht wurde, daß die Verimpfbarkeit gewisser maligner Tumoren der Ratte und Maus auf Tiere der gleichen Spezies es ermögliche, das Krebsproblem mit Aussicht auf Erfolg experimentell in Angriff zu nehmen. So war zwar das Eis gebrochen und die Hoffnung auf weitere Erfolge erweckt, indessen zeigte sich sehr bald, daß es für entscheidende Fortschritte einer viel sichereren Beherrschung der Geschwulstimpfung bedurfte. Dies war daher das erste Problem, das ich bei Beginn meiner experimentellen Krebsstudien zu lösen suchte.

I. Natürliche Immunität und Virulenzsteigerung.

Trotzdem mir in relativ kurzer Zeit ein über 400 Tiere umfassendes Material an Spontantumoren zur Verfügung stand, das das aller anderen Fachgenossen bei weitem übertraf, mußte ich doch immer und immer wieder die Erfahrung machen, daß die Impfausbeute derselben eine ganz ungenügende war und selten 10 Proz. überstieg. Vereinzelte Fälle von mehr als 50 Proz. primärer Ausbeute, wie sie von Michaelis bei der Maus, von Lewin bei der

Ratte, neuerdings auch von Gierke und Bashford bei hämorrhagischen Tumoren, sodann von mir selbst vor Jahren einmal bei einem Chondrom der Maus beobachtet wurden, gehören zu den Ausnahmen. Es war daher für die Fortsetzung meiner Studien von größter Bedeutung, daß es mir in vielen Fällen gelang, eine allmählich bis zum Maximum fortschreitende Steigerung der Virulenz dadurch zu erzielen, daß ich durch sorgfältigste Auswahl der bestwachsenden Tumoren gleichsam eine künstliche Auslese herbeiführte.

Wenn ich die Fähigkeit einer Geschwulst, im fremden Organismus zu wachsen, kurz als Virulenz bezeichne, so darf doch nicht übersehen werden, daß dieser Begriff drei verschiedene Eigenschaften umfaßt, die nur sehr bedingt in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis stehen, nämlich die Verimpfbarkeit, gemessen durch die Impfausbeute, die Wachstumsenergie und außerdem noch eine dritte Funktion, die ich als ereptive Kraft bezeichne und die den Ausdruck einer besonders großen chemischen Avidität der Tumorzellen darstellt. Es gibt Tumoren, wie das von mir beschriebene

Chondrom, die bei verhältnismäßig geringer Proliferationskraft konstant in 100 Prozent verimpfbar sind, auch erzielt man zuweilen mit sehr rapid wuchernden Karzinomen nicht die maximale Impfausbeute, wie mit etwas weniger schnell wachsenden. Das ist indessen nicht die Regel, so daß im allgemeinen ceteris paribus Wuchskraft und Impfausbeute einander entsprechen. Interessanterweise bezieht sich die von mir zuerst beobachtete und von allen Seiten bestätigte Virulenzsteigerung auf eine Zunahme beider Qualitäten. Der Verimpfbarkeit ist mit der maximalen Ausbeute von 100 Prozent eine natürliche Grenze gesetzt, aber, wie die Erfahrung lehrt, geht die Zunahme der Wuchskraft nicht ins Ungemessene, sondern macht bei einem bestimmten Grade halt, der anscheinend für die einzelnen Geschwulststämme ein verschiedener, innerhalb des Stammes aber annähernd konstanter ist. Hinsichtlich der Schnelligkeit des Wachstums stehen unter meinem Material die Sarkome an der Spitze. Ihnen folgen von den jetzt noch gehaltenen Karzinomen der Reihe nach der Stamm 11, der auch in Liverpool und Boston weitergezüchtet wird, 5, 115 und 4. Wie bedeutend

die Differenzen sind, mag daraus ersehen werden, daß der letzte auf grauen Mäusen gezüchtete Stamm 4 in fünf Jahren erst die 14., das Sarkom des Stammes 7 dagegen in etwas kürzerer Zeit die 135. Generation erreicht hat. Dieser verschiedene Grad der Vermehrungsfähigkeit ist nur ein Glied in einer Kette von Erscheinungen, die wir als individuelle Stammescharaktere zusammenfassen können, und denen wir bei der Besprechung der verschiedenen Immunitätsformen abermals begegnen werden.

Worin das eigentliche Wesen der Virulenzsteigerung beruht, ist für die Tumorzellen zurzeit ebenso schwer anzugeben, wie für die Bakterien, bei denen die Erscheinung ja seit Dezennien bekannt ist. Wir können sie uns nur als Anpassung der vitalen Eigenschaften der Geschwulstzellen an die Ernährungsbedingungen im Wirtstier vorstellen.

Es liegen bereits eine große Anzahl teils biologischer, teils histologischer Tatsachen vor, welche die Bedeutung der Rolle scharf beleuchten, die dem Wirtstier bei allen Transplantationsversuchen zugesprochen werden muß, und die meiner Ansicht nach bisher nicht

diejenige Beachtung gefunden hat, die ihr unzweifelhaft zukommt.

Ein derartiges Zusammen- oder richtiger Gegeneinanderwirken der Proliferationskraft der Tumorzellen einerseits und der Resistenz des Wirtstieres andererseits, tritt bei der natürlichen Geschwulstimmunität klar zutage, über die bereits zahlreiche Angaben vorliegen. Wenn es Geschwulststämme gibt, bei denen die Impfausbeute über Jahre hinaus eine ungefähr konstante Größe von 25, 50 oder 60 Prozent darstellt, so heißt das nichts weiter, als daß Virulenz der Tumorzelle und Resistenz des Organismus so aufeinander eingestellt sind, daß das Überwiegen der einen Kraft über die andere in einem für jeden Stamm annähernd gleichen Prozentsatz stattfindet. Es hat sich gezeigt, daß dieses Differential unter gewissen Bedingungen auch bei der Verimpfung hochvirulenter Tumoren erkennbar ist. Zunächst ist mir, mit Ausnahme unseres Chondroms, bei dem so gut wie nie eine Fehlimpfung beobachtet wird, noch keine Geschwulst begegnet, gegen die nicht gelegentlich

Tiere immun sind. Dann hat aber von allen zuerst Michaelis darauf aufmerksam gemacht, daß die Rasse für den Erfolg der Impfung eine gewisse Rolle spielt. So konnte er den Jensenschen, aus Dänemark kommenden Tumor nur auf Kopenhagener, dagegen nicht auf Berliner Mäuse übertragen. Analoge Erfahrungen machte Bashford mit demselben Tumor in London. Selbst die stärkstwachsenden aller Impfgeschwülste, nämlich unser gemischtzelliges Sarkom, war nach Erfahrungen Haalands auf Norweger Mäuse nicht zu transplantieren. Daß also der Rasse und Provenienz gelegentlich eine Bedeutung für das Angehen der Impfung zukommt, scheint hiernach sicher, eine andere Frage ist jedoch die, ob ihr diese Bedeutung unter allen Umständen zukommen muß. Es liegen eine Anzahl Beobachtungen vor. z. B. von Hertwig und Poll, nach denen die Rassenfrage in diesem speziellen Fall keine Rolle spielt. Auch ein von uns nach Liverpool gesandter Stamm hat dort von vornherein dieselbe maximale Impfausbeute gezeigt, wie bei uns. Nichts berechtigt aber dazu, derartige abweichende Resultate zu verallgemeinern und die Bedeutung der Rasse vollständig,

wie Hertwig, zu negieren. Es zeigt sich hier eine Erscheinung, die in letzter Zeit bei der experimentellen Behandlung von Geschwulstfragen öfter angetroffen wird, daß nämlich vereinzelt gewonnene Resultate verallgemeinert und als Widerlegung abweichender Befunde anderer Autoren angesehen werden. Die Tatsache, daß gewisse Geschwulststämme anstandslos auf die verschiedensten Mäuserassen übertragen werden können, schließt absolut nicht aus, daß für die Verimpfbarkeit anderer Stämme die Rasse eine entscheidende Bedeutung spielt. Ich glaube weiter, daß diese ganze Frage völlig unabhängig ist von der Virulenz des Tumors. Denn während ich nicht den geringsten Zweifel an der Richtigkeit der Haalandschen Beobachtungen hege, denen zufolge der wohl virulenteste aller Impftumoren, nämlich unser Rundzellensarkom, auf norwegischen Mäusen zunächst nicht anging, habe ich mich wiederholt davon überzeugt, daß unser von grauen Mäusen abstammender und hierin fortgezüchteter Karzinomstamm 4, der durch sein auffallend langsames Wachstum und

schlechte Impfausbeute ausgezeichnet ist, auf weiße Mäuse in mindestens demselben Prozentsatz als auf graue übertragen werden kann. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß die Bedeutung der Rasse vielleicht in an und für sich geringen Abweichungen des Stoffwechsels beruht, die als solche vererbt oder auch durch die Art der Ernährung bedingt sein können. Für letzteres spricht wohl die Beobachtung Haalands, daß Frankfurter Mäuse, die ein paar Monate in Christiania gelebt hatten, ihre Empfänglichkeit gegen das Sarkom eingebüßt hatten und sich nun wie norwegische Tiere verhielten. Hiermit würde es sich auch am ehesten erklären, daß eine allmähliche Adaption des Tumors an die fremde Rasse eintritt, die sogar bis zum Verlust der Virulenz für die ursprüngliche Rasse gehen kann.

II. Erworbene Immunität.

Die Abgrenzung der natürlichen Tumorimmunität bei Mäusen von der erworbenen, zu der ich mich nunmehr wenden möchte, war einem so hervorragenden Forscher wie Jensen in seinen ersten, hierauf bezüglichen Versuchen noch nicht möglich gewesen.

Da er lediglich mit einem einzigen Stamme arbeitete, so war er nicht imstande, zu entscheiden, ob die von ihm ermittelte Tatsache, daß erfolglos vorgeimpfte Tiere sich auch gegen spätere Impfungen refraktär verhalten, auf einer natürlichen oder erworbenen Immunität beruht. Das sehr umfangreiche und qualitativ so verschiedenartige Material, über welches ich verfüge, ließ diese Frage in exakter Weise entscheiden. Von bakteriologischen Gesichtspunkten geleitet, suchte ich zunächst festzustellen, ob auch bei Tumorimpfungen eine immunisierende Kraft abgeschwächten Materials zu konstatieren wäre. Die zu diesem Zwecke vorgenommenen Versuche mit erhitztem und abgekühltem Impfbrei haben nur schwache Andeutungen einer Geschwulstimmunität ergeben. Ausschlaggebende Resultate erhielt ich erst, als ich die Verimpfungen mit mehr oder weniger hämorrhagischen Primärtumoren der Maus vornahm, die erfahrungsgemäß seltener auf anderen Mäusen angehen. Schon mit einer einzigen Vorimpfung wird häufig in 50 Prozent eine Immunität gegen hochvirulente Tumoren von 100 Prozent Angangsziffer erzielt, die bei

mehrfacher Wiederholung der Vorimpfung zu einer absoluten gesteigert werden kann. Dabei ergab sich die unerwartete Tatsache, daß die Immunität trotz des epithelialen Charakters der vorgeimpften Spontangeschwulst in gleicher Weise gegen die verschiedenen Karzinom- und Sarkomstämme gerichtet ist. Nach Feststellung dieser fundamentalen Tatsache ging ich nunmehr weiter und konstatierte, daß die Immunität bei denjenigen Tieren, die trotz Impfung mit virulentem Material keinen Tumor akquiriert haben, fast stets von vornherein eine absolute ist, so daß selbst die virulentesten Stämme auf diese, von mir als „Nuller“ bezeichneten Mäuse nicht mehr übertragen werden können. Auch diese Immunität erstreckt sich auf die verschiedenen Karzinome und Sarkome, einerlei, ob die Maus primär mit Karzinom oder Sarkom geimpft war. Nachdem somit innerhalb des angegebenen Rahmens eine Geschwulst-Panimmunität ermittelt war, entstand die weitere Frage, wie sich in dieser Richtung das Chondrom verhält, eine Geschwulst also, die einen so abweichenden histologischen Typus repräsentiert. In der Tat zeigte

das Chondrom insofern ein etwas abweichendes Verhalten, als hier die Immunität durch vielfache 5—7malige Vorimpfung mit zum Teil hochvirulentem Material hochgetrieben werden mußte, bis ein greifbarer Effekt erzielt wurde. Aber selbst unter diesen Bedingungen war die Immunität keine absolute, sondern nur eine partielle, da gewöhnlich nicht mehr als 50 Prozent der Tiere gegen eine folgende Chondromimpfung refraktär war. Immerhin ist dies ein positiver Erfolg, wenn man bedenkt, daß unter normalen Verhältnissen eine Chondromimpfung niemals fehlschlägt. Vielfach macht sich die partielle Chondromimpfung in der Weise bemerkbar, daß die Latenzperiode zwischen der Impfung und dem ersten Erscheinen eines Knötchens sich auf 4—5 Monate erstreckt, und daß auch späterhin das Wachstum entsprechend langsam vor sich geht. Dabei wurde vielfach die besonders interessante Erscheinung beobachtet, daß sich auch der histologische Charakter der Geschwulst änderte. Während nämlich unser Chondrom bei subkutaner Impfung schon frühzeitig angiotaktische Eigenschaften entfaltet und durch Anlockung von Gefäßen blutstrotzende,

vielfach hämorrhagische Geschwülste bildet, geht bei den partiell immunen Tieren diese angiotaktische Eigenschaft der Knorpelzelle meist vollständig verloren; die Geschwülste wachsen dann auch subkutan geimpft sehr langsam und zeigen bei der gänzlichen Unbeteiligung der Blutvaskularisation sehr bald im Innern umfangreiche Nekrosen. Es entstehen auf diese Weise histologische Bilder, wie wir sie beim nichtimmunen Tier nur bei intraperitonealer Impfung sahen, die stets zu höchstens halb linsengroßen, frei in der Bauchhöhle liegenden und niemals vaskularisierten Körperchen führen. Interessant ist, daß es auch auf andere Weise gelingt, den Chondromzellen die angiotaktischen Eigenschaften zu rauben. Wir haben nämlich gefunden, daß Chondrompartikelchen, die längere Zeit der Temperatur der flüssigen Luft ausgesetzt waren, vollkommen gefäßlos und nur in beschränktem Maße wuchsen. Diesen, durch eine Halbimmunität bedingten, außerordentlich interessanten Änderungen der Zellvitalität, können nicht minder interessante Erscheinungen bei Karzinom an die Seite gestellt werden, welche jüngst Apolant bei partiell immunen Tieren aufgedeckt hat. Während nämlich

gewöhnlich ein in etwa 60 Generationen fortgezüchtetes Mäusekarzinom den Typus eines soliden, in retikulären Balken angeordneten Karzinoms annimmt, das kaum noch Andeutungen eines acinösen Baues erkennen läßt, beobachtete Apolant bei einem Teil partiell immunisierter Tiere einen evidenten Rückschlag des Karzinomtypus in den des gutartigen Adenoms, in dem statt der retikulären Stränge überall eine gleichmäßige Verteilung wohl abgegrenzter Acini zu erkennen war. Alle diese Beobachtungen zeigen die ungemein wichtige Rolle, welche das Wirtstier bei Tumortransplantationen spielt, insbesondere die Abhängigkeit, in der das Wachstum und selbst der histologische Bau des Tumors von dem abgestuften Verhältnis zwischen den vitalen Eigenschaften der Tumorzellen und der Resistenz des Wirtsorganismus steht.

Der Begriff der Panimmunität, wie wir ihn soeben festgestellt haben, legte den Gedanken nahe, die Immunisierung gegen Tumoren auch auf normale Organe auszudehnen. In der Tat haben Bashford mit Blut-, und Schöne im Frankfurter Institut mit Embryoneninjektionen

eine nicht unbeträchtliche Geschwulstimmunität erhalten.

Ganz neuerdings sind auch für erwachsene Organe, die Leber und namentlich Milz, von Borel und Bridré zum Teil sehr bedeutende immunisatorische Eigenschaften beschrieben worden. Wenn sich die Angaben Lewins bestätigen sollten, der eine kreuzweise Immunität zwischen Ratten- und Mäusetumoren nachgewiesen zu haben glaubt, so würden der Panimmunität noch sehr viel weitere Grenzen gezogen werden müssen, als ich es ursprünglich tun konnte.

Die Frage nach der Natur dieser Immunität ist zurzeit mit Sicherheit nicht zu beantworten. Insbesondere muß es als durchaus noch unentschieden angesehen werden, ob es sich hierbei um eine Serumimmunität handelt. Die positiven Angaben von Jensen, sowie Clowes und Baesslack stammen aus den ersten Perioden, in denen nur schwach virulente Tumoren zur Verfügung standen und sind daher nicht voll beweiskräftig. Verschweigen können wir nicht, daß neuerdings in den verschiedenen Zentren der Karzinomforschung (London, New York, Frank-

furt) angestellte Versuche, im Blut hochimmuner Mäuse solche Antikörper — sei es im Tier- oder Reagensglasversuch — nachzuweisen, ziemlich resultatlos verlaufen sind. Es wird also noch weiterer Versuche bedürfen, um in dieser Frage klar zu sehen!

III. Athreptische Immunität.

Aus allen bisher gewonnenen experimentellen Erfahrungen ergibt sich die theoretisch überaus wichtige Tatsache, daß der Krebs dauernd mit Erfolg nur auf Tiere der gleichen Spezies zu übertragen ist. Die Grenzen der Übertragbarkeit decken sich mit denen der Bastardbildung.

Treten somit die Krebsimpfungen in vollkommene Analogie zu den Transplantationen normaler Gewebe, so war es doch andererseits nicht entschieden, ob nicht bei der enormen Proliferationskraft der Mäusetumoren und den hierdurch bedingten besonderen biologischen Verhältnissen die Grenzen der Transplantationsmöglichkeit vielleicht doch etwas weiter als bei normalen Geweben zu ziehen sind. Es entsteht somit die Frage: wie verhalten sich lebhaft wachsende Mäusekarzinome und -Sarkome bei Über-

tragung auf die der Maus phylogenetisch am nächsten stehende Ratte? Das Resultat war ein sehr überraschendes, denn es ließ sich in den ersten 8—10 Tagen kaum ein geringeres Wachstum als im Mäuseorganismus konstatieren. Erst nach dieser Zeit hörte das weitere Wachstum auf, um einer allmählich vollkommenen Resorption Platz zu machen. Während nun die Weiterimpfung auf eine Ratte stets negativ verlief, ließ Rückimpfung auf die Maus auch bei beliebig langer Fortsetzung derartiger Zickzackimpfungen kein Abnehmen der Virulenz erkennen.

Die Möglichkeit dieser erweiterten Versuchsanordnung gestattet es, tiefer in das Wesen der Artspezifität einzudringen, als es auf Grund der Transplantationen normaler Gewebe geschehen konnte. Da bei letzteren das Wachstum im artfremden Organismus sich auf eine geringe, lediglich mikroskopisch wahrnehmbare Zellproliferation beschränkt, so begreift man es, wenn Ribbert den negativen Impferfolg unter diesen Verhältnissen auf die Unfähigkeit der Zelle bezieht, im artfremden Tier Nährstoffe außer Wasser und Sauerstoff zu assimilieren. Aus den Versuchen mit Tumormaterial ergibt sich jedoch zur

Evidenz die Haltlosigkeit dieser Annahme. Die Entwicklung einer Geschwulst von der Größe einer Dattel und darüber wäre nicht denkbar, wenn die Zellen nicht, außer Wasser und Sauerstoff, auch das ihnen vom Wirtstier gelieferte Nährmaterial in ausgiebigstem Maße ausnützen sollten. Nicht an der Unfähigkeit, die ihr gebotenen Nährstoffe zu assimilieren, geht die Tumorzelle schließlich zugrunde, sondern daran, daß im Rattenorganismus ein ganz bestimmter, für das dauernde Wachstum der Mäusezellen notwendiger Stoff X entweder fehlt oder nicht disponibel ist. Der Tumor wächst in der Ratte nur so lange, bis das bei der Impfung mit übertragene Quantum des Stoffes X verbraucht ist. Da somit die Immunität der Ratte auf dem Fehlen eines bestimmten Nährstoffes beruht, habe ich sie als athreptische bezeichnet. Schon in meiner ersten Publikation wies ich auf die Analogie dieses Verhaltens der Mäusezellen mit dem des Influenzabazillus hin. Aus dem gewöhnlich bluthaltigen Sputum lassen sich dieselben meist zunächst kultivieren, wird jedoch den Nährböden für die Abimpfungen nicht künstlich Hämo-

globin zugesetzt, so gehen die Kulturen sehr bald zugrunde.

Von Dungern hat diese Form der athreptischen Theorie mit einer höchst komplizierten, durch keinerlei experimentelle Tatsachen gestützten Annahme widerlegen zu können geglaubt. Er sagt wörtlich: „Diese Erscheinung läßt sich jedoch unseres Erachtens auch sehr gut durch die gewöhnliche Antikörperimmunität verständlich machen. Das erste Auftreten der Antikörper braucht nämlich mit dem Beginn der Rückbildung des Tumors keineswegs genau zusammen zu fallen, da die tödliche Schädigung der Zellen ja nicht durch den Antikörper allein erfolgt, sondern erst dann, wenn genügend Komplement auf den Tumor eingewirkt hat. Es ist daher sehr gut möglich, daß das Tumorgewebe bei der Transplantation auf die zweite Ratte mit Antikörpern beladen ist. Durch die Überimpfung wird hier den kleinen Tumorstückchen weit besser Gelegenheit gegeben, mit dem Rattenkomplement in Berührung zu treten. Das Komplement der Maus braucht dagegen nicht auf den Antikörper der Ratte zu passen, so daß dieser im Mäuseorganismus nicht aktiviert wird usw.“

Hierauf ist folgendes zu erwidern: Ob bei der von uns zuerst beobachteten aktiven Immunität der Ratte, die sich darin äußert, daß nach Resorption des zunächst gewachsenen Mäusetumors eine zweite Mäusetumorimpfung von vornherein fehlschlägt, Ambozeptoren überhaupt in Frage kommen, ist bisher noch keineswegs mit Sicherheit festgestellt worden. Selbst wenn wir aber annehmen wollten, daß komplementbindende Ambozeptoren gebildet werden, so erscheint die Annahme von Dungerns, daß zwischen der Bindung dieser Ambozeptoren und der des Komplements erhebliche Zeitdifferenzen bestehen, ganz willkürlich. Denn, da wir aus den Untersuchungen Goldmanns wissen, daß die wachsenden Tumorzellen reichlich mit Blut versorgt werden, so ist absolut nicht einzusehen, warum zunächst nur der Ambozeptor und nicht auch das Komplement verankert werden soll. Noch mehr aber muß jeden Sachkenner die Annahme überraschen, daß ein aus dem Zusammenhang herausgerissenes und damit aus der Zirkulation zunächst ausgeschaltetes Gewebstück im fremden Organismus besser Gelegenheit haben soll, mit dem Komplement in Berührung zu kommen. Bisher

sprachen alle Tatsachen dafür, daß ein solches geimpftes Stück sich anfangs unter exquisit schlechten Ernährungsbedingungen befindet.

Eine andere Form der Athrepsie, die häufig mißverständlicherweise mit der obenerwähnten zusammengeworfen wurde, beobachtete ich im Mäusekörper selbst. Impft man Tiere, bei denen ein schnell wachsender Tumor zu kräftiger Entwicklung gelangt ist, ein zweites Mal mit demselben Tumor, so zeigt das Wachstum des zweiten Tumors eine erhebliche Retardation gegenüber den Kontrollimpfungen desselben Tumors auf gesunde, nicht vorgeimpfte Mäuse. Bei der Wahl geeigneter Geschwülste geht sogar sehr häufig die zweite Impfung überhaupt nicht an, während die Kontrollen 100 Prozent Ausbeute zeigen. Die Resultate dieser Versuche, zu denen ich seinerzeit durch die Wahrnehmung veranlaßt wurde, daß gerade die schnellst wachsenden Mäusetumoren die allergeringste Neigung zur Metastasenbildung zeigen, sind in letzter Zeit mehrfach angezweifelt worden. Trotz der Wichtigkeit des Gegenstandes will ich mich hier auf kurze Andeutungen beschränken. Zunächst betone ich, daß ich die absolute Athrepsie, d. h.

die vollkommene Verhinderung der zweiten Impfung, nur bei stark wuchernden Tumoren und nur dann habe gelten lassen, wenn der erstgeimpfte Tumor bereits eine beträchtliche Größe erreicht hatte. Denn nur unter diesen Bedingungen ist der Begriff der Athrepsie anwendbar, der in diesem Falle aussagt, daß der erste Tumor wegen seines rapiden Wachstums zu viel Nährmaterial an sich reißt, um den zunächst unter ungünstigen Bedingungen befindlichen, sekundär geimpften Zellen noch genügend Nährstoff übrig zu lassen. Diese notwendigen Bedingungen sind aber in den meisten gegnerischen Arbeiten nicht erfüllt. Gewöhnlich haben entweder die Tumoren keine sehr hohe Virulenz, oder aber die zweite Impfung ist der ersten zu schnell gefolgt. Letzteres Moment ist besonders wichtig, da (wie wir aus den Untersuchungen Flexners, sowie aus den jüngsten Publikationen Lewins über Rattentumoren wissen) sehr schnell aufeinanderfolgende Impfungen sogar einen wachstumsbegünstigenden Einfluß ausüben. Wenn diese letzte Form der athreptischen Immunität nicht bei allen Geschwulstformen in gleicher Weise ausgesprochen

ist, wenn es gewisse, sonst gut wachsende Stämme gibt, die, wie auch wir beobachtet haben, sie nur begrenzt zeigen, so beweist dies nichts gegen das Bestehen dieser Immunitätsform an und für sich, sondern höchstens, daß das Bedürfnis nach den Nährmaterialien in den einzelnen Tumorstämmen ein verschiedenes ist. Auch hier begegnen wir wieder individuellen Stammesdifferenzen, die auf keinen Fall gegen die athreptische Immunität ins Feld geführt werden dürfen.

Meine Herren, die athreptischen Vorstellungen, welche ich Ihnen hier entwickelt habe, sind ja in ihrem Grundprinzip kein absolutes Novum, sondern auf anderen Gebieten schon lange bekannt. Ich darf hier vielleicht die Tatsache erwähnen, daß manche Pflanzen selbst auf beträchtliche Entfernungen Nährstoffe dem Boden entziehen und damit das Gedeihen anderer Pflanzen in diesem Bezirk unmöglich machen. Dies ist z. B. eine wohlbekannte Eigenschaft des Eukalyptusbaumes. Noch näher stehen den Verhältnissen bei unseren Tumoren gewisse Erscheinungen in der Mikrobiologie. Ich erinnere hier z. B. an die Bierbereitung, die Jahrtausende ohne Anwendung

von Reinhefen tadellos funktioniert hat — dank der „natürlichen“ Reinzucht, die nichts anderes darstellt, als den Ausdruck einer „Athrepsie“, indem die Hefezellen andere, aus der Luft und sonst woher stammende Keime glatt überwuchern und sie am Angehen verhindern! Hier handelt es sich nicht um Giftwirkung, sondern um Entziehung der Nahrung, also um Athrepsie!

Ich kehre nun zu unserem Thema zurück und möchte hier die wichtigen Resultate der Versuche meines Freundes und Mitarbeiters Apolant besprechen.

Wenn vor mehreren Jahren eine Mischung eines unserer Sarkome und Karzinome einem Tier injiziert wurde, so entwickelte sich prompt ein Mischtumor, ein Carcinoma sarcomatodes. Macht man den gleichen Versuch heute, nachdem sich inzwischen die Virulenzverhältnisse außerordentlich zugunsten des Sarkoms verschoben haben, so entsteht lediglich ein Reinsarkom. Interessanterweise läßt sich nun die Virulenz des Sarkoms durch Einwirkung starker Kältegrade so abschwächen, daß ein Ausgleich der Viru-

lenz des Sarkoms und Karzinoms zustande kommt und damit auch wieder die Entwicklung der Mischgeschwulst. Bei noch weiterer Schwächung der Sarkomvirulenz entsteht aus der Mischimpfung schließlich ein Reinkarzinom. Die Resultate zeigen deutlich, daß es sich hier lediglich und ausschließlich um das Überwuchern der stärkeren Komponente, d. h. derjenigen, welche die Nährstoffe stärker an sich reißt, handeln kann. Von der Wirkung irgendwelcher Gifte und Antikörper kann dabei gar keine Rede sein. Stellen wir uns nun vor, daß ein hochvirulentes Sarkom und ein schwächer virulentes Karzinom nicht gemischt, sondern getrennt auf zwei verschiedenen Seiten eingeimpft wird, so tritt damit keine wesentliche Veränderung der athreptischen Einflüsse ein, und es ist daher zu erwarten, daß auch unter diesen Bedingungen nur die eine Tumorform zur Entwicklung gelangt.

Auf Grund dieser Tatsachen und Überlegungen suchte ich nun in einem grundlegenden Doppelversuch das Vorhandensein athreptischer Einflüsse exakt zu beweisen, indem ich Vor- und Nachimpfung nicht mit demselben Tumor machte, sondern mit verschiede-

nen Geschwülsten, die sowohl im Bau als auch in der Virulenz differierten. In der einen Versuchsreihe geschah die Vorimpfung mit hochvirulenten Sarkomen, und zwar sowohl mit Spindel- als mit Rundzellensarkomen, die Nachimpfung, nach 9 resp. 14 Tagen, mit einem schwächer virulenten Karzinom. Wir erhielten das eklatante Resultat, daß bei der Nachimpfung nach 14 Tagen kein einziges Karzinom anging und bei der zweiten nach 9 Tagen unter 18 Impfungen nur zweimal ein kümmerliches Wachstum erzielt wurde. Die Kontrollen ergaben in beiden Fällen eine gute Ausbeute an Karzinomen.

Während also in diesen Versuchen der hochvirulente Tumor vorgeimpft, der schwach virulente nachgeimpft wurde, befolgte die folgende Serie die umgekehrte Anordnung: Vorimpfung mit Karzinom, Nachimpfung 9 Tage später mit hochvirulentem Sarkom. Auch hier wurden zu den Nachimpfungen sowohl Spindelzellen- als Rundzellensarkome benutzt, und außerdem wurden zu allen Impfungen Kontrollen angelegt, so daß sowohl Karzinom, wie Spindelzellen- und Rundzellensarkom als Kontrollen verzeichnet sind. Das Resultat ist nun ein sehr interessantes.

Während nämlich die Differenz zwischen der Größe der nachgeimpften Sarkome und der Normalkontrollen nur gering ist (2,9 zu 3,7 und 3,0 zu 4,0), ist der Unterschied zwischen dem vorgeimpften Karzinom und dessen Kontrollen recht erheblich, nämlich 2,2 zu 5,3. Daraus ergibt sich also, daß ein schwach avider, vorgeimpfter Tumor einen stark aviden nachgeimpften in seinem Wachstum nur wenig hemmt, daß er aber selbst, eben durch das rapide Wachsen des sekundär geimpften Sarkoms, sehr erheblich in seiner weiteren Entwicklung zurückgehalten wird. Gerade dieser letzte Versuch zeigt in schlagender Weise die Bedeutung athreptischer Einflüsse.

Diese Versuche können also vollständig in Analogie zu den Apolantschen Tumormischungen gesetzt werden, da in beiden Fällen die Entwicklung verschiedner Tumoren auf demselben Tier in gradueller Abhängigkeit von der Virulenz, d. h. von der Avidität der Zellen zu den Nährstoffen steht. Um das Prinzip der Athrepsie zu beweisen, genügt es in einer Reihe sicherer Experimente zu zeigen, daß ein wachsender Tumor imstande ist, verhindernd oder auch nur hemmend auf das Wachstum eines anderen zu

wirken. Denn auch eine Proliferationshemmung ist der Ausdruck einer partiellen Immunität.

Endlich möchte ich hier auf die von vielen Autoren, so von Haaland und auch von uns wiederholt konstatierte Tatsache hinweisen, daß Tumorimpfungen bei graviden Tieren außerordentlich häufig negativ verlaufen, oder zum mindesten von stark retardiertem Geschwulstwachstum gefolgt sind. Es spricht nicht gegen die athreptische Auffassung dieser Erscheinung, daß wir andererseits in der Gravidität manche Wachstumssteigerung beobachten können. Denn offenbar handelt es sich hierbei, wie namentlich die bekannten schönen Versuche Starlings gezeigt haben, um ganz spezifische Wuchsstoffe, Starlings Hormone, die offenbar die Wachstumsenergie bestimmter Zellen, z. B. der Mammaanlage, in erheblichem Maße steigern und sie so befähigen, sich den athreptischen Einflüssen gegenüber widerstandsfähig zu machen. Auf eine solche Hormonwirkung ist wohl auch die Beobachtung Askanazys zurückzuführen, daß gerade bei trächtigen Ratten ein besseres Auswachsen verimpfter Embryonalzellen zu Teratoidgeschwülsten zu konstatieren ist.

Nun, meine Herren, könnte der Einwand erhoben werden, daß die Erfahrungen in der menschlichen Pathologie hiermit im Widerspruch stehen, da häufig bei besonders bösartigen Geschwülsten eine erhöhte Neigung zur Metastasenbildung besteht. Dieser Einwand ist insofern nicht zutreffend, weil eben — glücklicherweise — kein menschlicher Tumor die Riesenwachstumsenergie besitzt, wie wir sie künstlich herangezüchtet haben. Wenn man aber biologische Gesetze und Prinzipien in klarer Weise zum experimentellen Ausdruck bringen will, muß man sich unter die optimalen Bedingungen setzen und mit den Extremen arbeiten!

IV. Sarkomentwicklung in Karzinomstämmen.

Zu den interessantesten und überraschendsten Tatsachen der experimentellen Geschwulstlehre gehört unzweifelhaft die zuerst von mir und Apolant mehrfach beobachtete und seither von Löb, Liepmann, Bashford bestätigte Sarkomentwicklung bei fortgesetzten Karzinomtransplantationen. In neuerer Zeit haben diese Erfahrungen eine nicht unwichtige Bereicherung durch die Mitteilungen Le-

w i n s erhalten, der bei einem Adenosarkom der Ratte nicht nur die Ausbildung eines Sarkoms, sondern gleichzeitig auch die eines Cancroids beschrieb. Übereinstimmend haben sich alle Autoren mit Entschiedenheit dahin ausgesprochen, daß das Sarkom erst im Lauf der Transplantation aufgetreten und nicht auf eine primäre Mischgeschwulst zu beziehen ist.

Für das Verständnis der sich hier abspielenden Prozesse ist es von Wichtigkeit, daß ich mit A p o l a n t auch bei spontan entstandenen Mammatumoren der Maus Strukturen antraf, die nur mit einer sekundären Entwicklung eines Sarkoms auf dem Boden eines primären Karzinoms zu erklären waren. Diese Fälle können in direkte Analogie zu Beobachtungen am Menschen gesetzt werden. So beschrieb S c h m o r l einen Tumor der Schilddrüse, der sich sukzessive als Adenom, Karzinom, Mischtumor und reines Sarkom präsentierte.

Es entstand nun die Frage, welches Moment in letzter Instanz als Ursache der Sarkomentwicklung angesprochen werden muß. Von der Annahme einer metaplastischen Umwandlung von Epithel in Bindegewebe, für die sich keinerlei Anhaltspunkte ge-

winnen lassen, glaube ich auf Grund unserer heutigen pathologischen Anschauungen gänzlich absehen zu dürfen. Solange der Prozeß nur bei Impftumoren beobachtet wurde, konnte an einen allmählich wachstumsbeschleunigenden Einfluß der Impfung selbst auf das Bindegewebe gedacht werden, obgleich die weitgehenden Differenzen, welche die einzelnen Beobachtungen in dem zeitlichen Auftreten des Sarkoms aufwiesen, dieser Auffassung nicht günstig waren. Mit dem Nachweis des gleichen Vorganges im Primärtumor war jedoch dieses Erklärungsmoment vollkommen ausgeschaltet.

Ich hielt es mit Apolant von vornherein für das wahrscheinlichste, daß die Sarkomentwicklung auf einer Reizwirkung beruht, die durch eine irgendwie geartete chemische Umwandlung der Karzinomzelle veranlaßt wird. Diese Hypothese steht auf dem Boden der von den Pathologen vielfach vertretenen Anschauung, daß schon das gewöhnliche, aber für jede Krebsform spezifische Stroma durch eine Art formativer Einwirkung der Krebszellen zustande kommt. Die wesentliche Stütze dieser Theorie liegt in der Tat-

sache, daß in dem Bau des Stromas stets eine vollkommene Übereinstimmung zwischen metastatischen Knoten und Primärtumor besteht, ohne daß eine Berechtigung dazu vorläge, neben der Metastasierung der Karzinomzelle auch in jedem Falle eine solche des Bindegewebes anzunehmen. Dazu kommt, daß es nach den eingehenden Untersuchungen von Jensen, und insbesondere von Bashford, als erwiesen angesehen werden darf, daß das Stroma der transplantierten Karzinome lediglich vom Wirtstier geliefert wird. Ich fasse daher die Sarkomentwicklung ebenfalls als einen komplizierten Vorgang auf, der durch das Zusammenwirken zweier Momente bedingt ist, nämlich bestimmter chemischer Eigenschaften der Krebszelle und einer gewissen Prädisposition des Bindegewebes einzelner Wirtstiere zu vermehrter Proliferation. So erklärt es sich erstens, daß nicht in allen Karzinomstämmen eine Sarkombildung beobachtet wird; zweitens, daß dieser Prozeß bei verschiedenen Stämmen zu sehr differenten Zeitpunkten und gelegentlich schon im Primärtumor auftritt, und drittens, daß gewöhnlich nicht alle Tiere derselben

Serie mit der gleichen Sarkomproduktion reagieren. Bei dieser Auffassung stehen der Deutung der Lewinschen Beobachtung keinerlei Schwierigkeiten im Wege. Denn es ist durchaus verständlich, daß sich gelegentlich der wachstumsbefördernde Reiz der Krebszelle nicht nur auf das Bindegewebe, sondern auch auf das angrenzende Epithel der Epidermis erstreckt, das nunmehr durch Bildung eines Cancroids reagiert. Gerade diese von Lewin beschriebene gleichzeitige sekundäre Entwicklung eines Cancroids und Sarkoms auf dem Boden eines primären Adenokarzinoms scheint mir eine wesentliche Stütze meiner Auffassung zu sein.

Erwähnen möchte ich, daß nach den diesjährigen Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft in Kiel die sekundäre Bildung eines Sarkoms auf dem Boden eines primären Karzinoms eine sehr erhebliche Rolle zu spielen scheint. So beschrieb Herxheimer einen Fall von Sarkombildung bei Karzinom der Speiseröhre. Ganz bedeutungsvoll waren ferner die Mitteilungen Schmorls über osteoplastische Karzinome. Wie Ihnen bekannt, lokalisieren sich

sehr häufig die Metastasen bestimmter Karzinome, wie die der Thyreoidea und der Prostata im Knochensystem, — es kommt dann häufig zu einer übermäßigen Neubildung von Knochengeweben —, Carcinosis osteoplastica. Schmorl hat nun einen derartigen Fall obduziert, in welchem außerdem noch eine sehr diffuse Chondro-Sarcomatosis im Knochensystem vorhanden war. Daraufhin hat er sein übriges Material von Carcinosis osteoplastica untersucht und zweimal mikroskopisch den Beginn von Sarkomwucherung beobachtet. Seine Deutung dieses Vorganges steht in vollem Einklang mit unseren Anschauungen. Von den knochenbesiedelnden Karzinomen gehen Reizstoffe aus, die eine vermehrte Bildung von Knochensubstanz bedingen. Werden diese Reizstoffe in vermehrtem Maße gebildet, oder treffen sie ein überempfindliches Individuum, so bleibt es bei der Bildung des normalen Gewebes nicht bestehen, sondern es bildet sich pathologisches Gewebe, das Sarkom, genau wie bei unseren Mäuseversuchen.

V. Atiologische Betrachtungen.

Ich komme nun zum letzten Abschnitt, in welchem bis jetzt die experimentelle Erforschung bedauerlicherweise keine wesentlichen Fortschritte zu verzeichnen hat.

Es ist leicht verständlich, daß bei dem großen Interesse, welches der Ursache des Krebses nicht nur in ärztlichen Kreisen, sondern in allen Schichten der Bevölkerung entgegengebracht wird, die Frage vielfach ventiliert worden ist, ob und inwieweit die experimentellen Forschungen der letzten Jahre zur Klärung der Karzinomätiologie beigetragen haben. Leider muß hier vielfach derselbe Mangel an Kritik konstatiert werden, der die meisten krebsätiologischen Arbeiten auszeichnet und dieses Gebiet zu einem der unerquicklichsten der Pathologie gemacht hat.

Für viele Anhänger der parasitären Theorie war das scheinbar leichte Angehen des Mäusekrebses ein genügender Beweis dafür, daß diese Krebsübertragungen als echte Infektionen anzusprechen seien. Wenn es sich bei der Frage: „Transplantation oder Infektion“ nicht um ein bloßes Spiel mit Worten, sondern

um die Unterscheidung scharf präzisierter Begriffe handelt, so kann es nicht dem geringsten Zweifel unterliegen — und dies ist auch die Ansicht eines so überzeugten Vertreters der parasitären Ätiologie des Karzinoms wie Borrel —, daß alle experimentellen Krebsimpfungen als reine Zelltransplantationen aufzufassen sind. Setzen schon die beiden fundamentalen Tatsachen, daß der Krebs nur innerhalb der Spezies und nur bei intaktem Zellmaterial übertragbar ist, die Karzinomimpfung in vollkommene Parallele zu den Transplantationen normaler Gewebe, so sprechen vollends die Immunisierungsversuche eine nur zu deutliche Sprache zugunsten dieser Anschauung. Eine Panimmunität besteht nicht nur im Rahmen der Karzinome und Sarkome, sondern auch nach meinen Untersuchungen zwischen diesem, im engeren Sinne malignen, Tumor und dem Chondrom, einer Geschwulstform, bei der die Annahme einer parasitären Ätiologie unserem biologischen Empfinden in hohem Grade widerspricht. Vor allem haben aber die Forschungen Bashfords, Schö-

nes und Borrels auch die Möglichkeit einer Immunisierung mit normalen Organen ergeben und damit zur Evidenz gezeigt, daß eine rein zelluläre Immunität existiert. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß diese auch der normale Schutz des Menschen ist.

Schon in meiner ersten Publikation über experimentelle Karzinomstudien an Mäusen habe ich bei der Krebsentwicklung zwei Stadien voneinander getrennt, nämlich erstens die primäre Entstehung der karzinomatösen Zellumänderung, und zweitens das Auswachsen dieses originären Kleingebietes modifizierter Zellen zu einem wirklichen Tumor. Nach den Resultaten der bisherigen Versuche kommt für das letztere Moment der Resistenz des Organismus die wesentlichste Rolle zu. Mein Kollege Albrecht und ich haben unabhängig voneinander und auf verschiedenen Wegen das Wesen der Tumorbildung in einem Aviditätsdifferential der zur Geschwulst auswachsenden Zelle gegenüber den Körperzellen erblickt. Es ist hier-

bei von nicht entscheidender Bedeutung, daß ich auf Grund meiner ausgedehnten Untersuchungen bei nicht verimpfbaren, relativ gutartigen Spontantumoren dieses Differential durch eine Abnahme der Körperzellenavidität erkläre, an der sich bestimmte Zellgruppen aus irgendwelchen Ursachen nicht beteiligen, und nur für stärker virulente Tumoren eine absolute Steigerung der Avidität zulasse, während Albrecht die letztere Annahme für alle Tumoren aufstellt. Nach dieser Auffassung ist also die Entwicklung der Spontantumoren, ebenso wie wir es oben für die verimpften auseinandergesetzt haben, von zwei Faktoren abhängig, von den aktiven Kräften der Tumorzelle und der Resistenz des Organismus. Aber alle diese Überlegungen lassen die ätiologische Kardinalfrage unberührt, worauf denn in letzter Instanz das Zustandekommen eines Aviditätsdifferentials beruht. Was ist die eigentliche Ursache, daß von einem bestimmten Augenblick an gewisse Zellen an der allgemeinen Abnahme der Avidität nicht partizipieren, oder eine plötzliche Aviditätssteigerung erfahren? Ich glaube nicht, daß diese Frage so bald von der experimentellen Wissenschaft

gelöst werden wird, ja ich zweifle sogar entschieden daran, ob sie überhaupt im einheitlichen Sinne lösbar ist.

Von den Anhängern der parasitären Krebstheorie, so auch von Borrel in seiner letzten Publikation, wird mit Vorliebe behauptet, daß sich die Wissenschaft dem Karzinom gegenüber heute ungefähr auf dem Standpunkt befindet, wie unmittelbar vor der Entdeckung des Kochschen Bazillus gegenüber der Tuberkulose. Gleich als ob jeder Tag uns die Kunde von der Lösung des großen Problems bringen könnte! Von den schwerwiegenden Gründen, welche mir eine derartige Analogisierung unstatthaft erscheinen lassen, will ich an dieser Stelle nur einen der wichtigsten erwähnen. Trotz aller klinischen Verschiedenheit ist die Tuberkulose in ihrem anatomischen Substrat auch ohne den Bazillus auf das schärfste definiert. Im Gegensatz hierzu sind die malignen Tumoren mit der Fülle ihrer Typen weit davon entfernt, eine pathologische Einheit zu bilden. Für keine einzige bösartige Geschwulstform besteht eine scharfe Grenze gegen die benigne Form, so daß

eine exakte Rubrizierung im speziellen Falle den größten Schwierigkeiten unterliegen kann. Ja, unsere erweiterten Kenntnisse drängen immer mehr dazu, jede trennende Scheidewand zwischen der gutartigen und bösartigen Geschwulst fallen zu lassen! Denn mit der Tatsache, daß nicht nur aus einem Adenom ein Karzinom entstehen, sondern auch umgekehrt, im halbimmunen Tier ein viele Jahre als solches fortgezüchtetes Karzinom wieder die histologische Form des Adenoms annehmen kann, ist die Zusammengehörigkeit der ganzen Geschwulstgruppe festgestellt, und die Ätiologiefrage des malignen Tumors von der des benignen prinzipiell gar nicht zu trennen. Dazu kommt, daß die Begriffe Sarkom, Karzinom, Endotheliom, Gliom, auch ohne das Hineinbeziehen von Übergängen in gutartige Neubildungen, die klinisch, prognostisch und anatomisch heterogensten Dinge umfassen, so daß die Klassifikation bestimmter Formen den wechselnden pathologischen Anschauungen unterworfen ist.

Vor allem scheint mir aber die Abhängigkeit bemerkenswert, in der vielfach bestimmte histolo-

gisch und klinisch ziemlich scharf charakterisierte Tumorformen von gewissen nachweisbaren Bedingungen stehen, so daß sich die Annahme eines kausalen Verhältnisses nicht von der Hand weisen läßt. So sehen wir beim Xeroderma pigmentosum, einer stets angeborenen und familiär auftretenden, mit Pigmentanomalien und narbigen Veränderungen der Cutis einhergehenden Hautaffektion, schon im frühen Kindesalter echte, und zwar multiple Karzinome sich entwickeln, deren multizentrische Entstehung darauf beruht, daß diese spezielle Hauterkrankung in ihrer ganzen Ausdehnung den gleichen günstigen Boden für die Krebsentwicklung darbietet. Fast ausnahmslos werden die Kinder, die einer Familie mit hereditärem Xeroderma pigmentosum angehören, wenn sie auch räumlich an verschiedenen Orten sich befinden, von Karzinom ergriffen. Das läßt sich im Sinne einer ererbten Zelldegeneration leicht erklären; für den Parasitenanhänger würde sich aber daraus die Annahme einer ubiquitären Verbreitung des Karzinomerregers ergeben, dem der Disponierte überhaupt nicht entgehen kann. Es müßte dann aber das Karzinomvirus noch viel diffuser verbreitet sein

als das der Tuberkulose, denn es erkranken eben solche „disponierten“ Individuen fast ausnahmslos, und zwar in jungen Jahren, während bei Tuberkulose das glücklicherweise nicht der Fall ist. Eine solche Überschwemmung der Welt mit Karzinomvirus anzunehmen, scheint durchaus nicht angängig. Ich erinnere ferner an die durch die Einwirkung der Röntgenstrahlen hervorgerufenen Karzinome, an die Krebse der Paraffinarbeiter, an die nicht selten beobachteten Blasentumoren bei Anilinarbeitern, sowie an die so häufig aus Raucherleukoplakien hervorgegangenen Zungenkarzinome; weiterhin an die branchiogenen und viele andere, nach Conheim auf embryonale Anlage zurückzuführende Tumoren. Eine reiche Statistik stellt die Bedeutung des Traumas für gewisse Sarkome, namentlich im Kindesalter, außer Frage. Liegt es aber wirklich im Bereiche der Wahrscheinlichkeit und Möglichkeit, für alle diese, unter so heterogenen mechanischen, chemischen, physikalischen Bedingungen auftretenden malignen Tumoren eine einheitliche parasitäre Ursache anzunehmen?

Je tiefer wir in das Wesen der bösartigen Ge-

schwülste eindringen, um so mehr muß sich in dem unbefangenen Beobachter die Überzeugung ausbilden, daß es eine einheitliche Ursache maligner Neubildungen nicht gibt, und daß die Exklusivität der Kardinalfehler aller bisher aufgestellten ätiologischen Krebstheorien ist. Vielleicht kann unter den zahlreichen Momenten und Reizen, die meiner Ansicht nach für die Entstehung eines bösartigen Tumors verantwortlich gemacht werden müssen, gelegentlich auch ein Parasit oder im Sinne San Felices ein Toxin eine reizauslösende Rolle spielen, unmöglich aber kann ein und derselbe Mikroorganismus als alleiniges ätiologisches Moment in Betracht kommen.

Die Angaben Schmidts, daß gelegentlich mit seinen Kulturen Krebs bei Mäusen zu erzielen ist, der Hinweis Borrels auf das Vorkommen maligner Tumoren in der Nähe von Entozoen, und des gleichen Forschers Beobachtungen über Karzinomkäfige, berechtigen gewiß zu einem ernsthaften Verfolgen der hier angeschnittenen Fragen. Es wäre jedoch ein verhängnisvoller Fehler, in der Suche nach dem Krebsparasiten das vornehmste und alleinige

Ziel der Karzinomforschung zu erblicken und darüber andere, vor allem immunisatorische Probleme zu vernachlässigen.

Vor einigen Jahren äußerte Borrel, daß die Erkenntnis der natürlichen Immunität den Schlüssel des Karzinomproblems überhaupt darstelle. Das ist auch meine Ansicht, aber ich habe die feste Überzeugung gewonnen, daß die natürliche Immunität nicht auf der Anwesenheit von antimikrobischen Stoffen beruht, sondern nur durch rein zellulare Kräfte bedingt ist. In diesem Sinne habe ich auf die Darlegung der athreptischen Funktionen, die solche Vorstellung dem Verständnis näherbringen soll, einen besonderen Wert legen müssen. Ich bin überzeugt, daß aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, daß das Karzinom in einer

geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde. Wenn aber diese Keime 20, 30 und 40 Jahre im Organismus eine vita latens führen, ehe sie in Tumoren übergehen, wenn im allgemeinen eben besonders die höheren Altersstufen vom Karzinom bedroht sind, so deutet das auf konstitutionelle Ursachen hin, vielleicht im Sinne meiner Theorie auf eine Herabminderung der vitalen Zellenergie, welche die athreptischen Funktionen aufhebt und so ein parasitenähnliches Wuchern bestimmter Zellen ermöglicht und erlaubt. Wenn ich den degenerativ konstitutionellen Charakter der Tumorerkrankung hier in den Vordergrund schiebe, so ist die Schwierigkeit der Aufgabe, diese Erkrankung zu bekämpfen, eo ipso gegeben. Aber, meine Herren, wir wollen nicht pessimistisch in die Zukunft blicken. Wenn es gelingt, die kleinen Versuchstiere in einfacher und sicherer Weise gegen die Infektion mit Tumormaterial von kolossalster Virulenz zu schützen, so besteht doch sicher die Möglichkeit, solches in gleicher Weise auch beim Menschen zu erzielen. Je tiefer wir im Tierexperiment in den Mechanismus eindringen, desto größer

werden auch die Chancen werden, später die Therapie der Krankheit für den Menschen zu fördern. Das war auch die Veranlassung, daß ich heute Ihre Aufmerksamkeit mit der rein theoretischen Darstellung des Standes der experimentellen Karzinomforschung in Anspruch genommen habe — gerade für die ärztliche Kunst gilt der Spruch: Natura artis magistra.

Über moderne Chemotherapie.

Vortrag gehalten in der X. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

(Frankfurt am Main, 8. Juni 1908.)

Es gereicht mir zur großen Freude, daß ich aufgefordert bin, vor Ihnen über die moderne Strömung der Chemotherapie einen Bericht zu erstatten. Wie Sie wissen, haben mich derartige Fragen seit mehr als 25 Jahren immer und immer wieder in Anspruch genommen und habe ich in den letzten 5 Jahren anläßlich der Trypanosomenerkrankungen, die ja durch die Art der Erreger mit den syphilitischen Prozessen nach vielen Richtungen Verwandtschaft zeigen, eingehende Studien angestellt, die mich allerdings wesentlich andere Wege wiesen, als sie von der damals herrschenden Pharmakologie eingeschlagen worden waren. Durch die vitalen Färbungen war ich zur Überzeugung gedrängt, daß die übliche Fragestellung zwischen „Konstitution und Wirkung“ eine viel zu enge sei und daß es notwendig wäre, als ein vermittelndes Agens die distributiven Gesetze zu erforschen.

Daß irgendeine Substanz auf ein bestimmtes

Organ, z. B. das Gehirn, oder auf einen Parasiten nur dann wirken kann, wenn sie von ihnen gespeichert wird, ist eine fast selbstverständliche Vorstellung, die sich andeutungsweise bis in die ältesten Vorzeiten der Heilkunde verfolgen läßt. Sprach doch ein mittelalterlicher Forscher direkt davon, daß die Arzneimittel gewisse Spiculae haben müßten, mit denen sie sich an die Organe anheften. Eine praktische Rolle hat aber dieses Axiom in der modernen Pharmakologie nicht gespielt.

Meine Gegner werfen mir nun vor, daß das, was ich beabsichtige, etwas ganz Selbstverständliches wäre und nicht vieler Worte bedürfe. Aber, meine Herren, in der Wissenschaft handelt es sich nicht um Worte, sondern um Taten. Wenn König Heinrich IV. den Ausspruch tat, daß jeder Bürger in seinem Lande Sonntags ein Huhn im Topf haben sollte, so war das ja edel und schön gedacht, viel wichtiger wäre es aber gewesen, wenn er praktisch etwas getan hätte, um diesen Wunsch der Verwirklichung näherzubringen. Ein jedes Axiom hat überhaupt nur dann einen Zweck, wenn es durch Arbeit in Nutzen umgesetzt wird und man es nicht tief wie in einem

Schrein verborgen hält. Solches war aber der Fall bei der Pharmakologie, die erst in den allerletzten Jahren angefangen hat, sich der Notwendigkeit zu fügen und das Verankerungsprinzip, das in der Immunitätslehre schon lange Jahre eine Rolle spielt, anzuerkennen und dementsprechend ihre Arbeitsrichtung zu modernisieren.

Ich darf wohl für mich das Verdienst in Anspruch nehmen, daß ich als erster von der Notwendigkeit, die Therapie vom distributiven Standpunkte aus zu betreiben, mich leiten ließ. Diese Anschauung ist auch die Quelle der Seitenkettentheorie geworden, von der auch die Gegner mir zugestehen müssen, daß sie auf den Gang der modernen Immunitätsforschung einen sehr erheblichen Einfluß ausgeübt hat. Die Immunitätslehre hat uns gezeigt, daß die immunisatorischen Reaktionsprodukte — Antitoxine, bakteriotrope Substanzen — von den Bakterien oder deren Sekretionsprodukten mit Hilfe spezifischer Gruppierungen fest verankert werden. So sind auch leicht die spezifischen Heilwirkungen, die wir mit Hilfe der Antikörper erzielen, zu verstehen. Wenn wir z. B. mit

einer Reihe von Bakterienseris Heilerfolge erzielen können, so ist das sehr leicht verständlich. Die in den betreffenden Seris enthaltenen Schutzstoffe, seien es solche vom Ambozeptorentypus oder solche vom Opsonintypus, finden im infizierten Organismus einzig und allein in dem Bacterium, nicht aber in den Geweben selbst ihre Angriffsorte. Es sind diese Antikörper ausschließlich „parasitotrop", nicht „organotrop", und so kann es nicht wundernehmen, daß sie nach Art von Zauberkugeln ihr Ziel selbst aufsuchen. Auf diese Weise erkläre ich auch die zum Teil wunderbaren Heilerfolge dieser Richtung.

Es ist daher eo ipso selbstverständlich, daß die Serummethode ceteris paribus eben durch die reine Parasitotropie der Heilstoffe jedem anderen Heilmodus überlegen sein muß.

Aber, meine Herren, dieser Weg der Antikörpererzeugung ist eben nur bei einem Teil der Infektionskrankheiten zu erreichen; bei einer großen Reihe von Infektionen, und zwar insbesondere wohl solchen mit höher organisierten Parasiten ist die Erzielung einer starken und länger andauernden Immunität nur außerordentlich schwierig zu

erreichen. Es gilt dieses von der Malaria und wohl auch von den Trypanosomenerkrankungen. Bei diesen Krankheiten wird es notwendig sein, chemische Mittel ausfindig zu machen, die den Parasiten zur Abtötung bringen. Daß solches im Prinzip möglich ist, ist ja sicher durch die Chininbehandlung der Malaria einerseits, durch die Quecksilberbehandlung der Syphilis andererseits erwiesen.

Aber, meine Herren, wir werden uns klar machen müssen, daß im allgemeinen diese Aufgabe eine kompliziertere ist, als die der Serumtherapie. Alle diese Stoffe stellen, im Gegensatz zu den Antikörpern, differente Substanzen dar, die auf den Organismus schädliche Wirkungen auszuüben imstande sind. Wenn man solche Mittel einem kranken Organismus gibt, so wird immer eine Verteilung stattfinden müssen zwischen der Parasiten- und der Organschädigung. Solche „Zentralschüsse“, wie sie die bakteriellen Antiprodukte gestatten, sind hier nicht mehr möglich, sondern wir werden uns bewußt sein müssen, daß alle diese Mittel immer und immer außer den Bakterien auch andere Teile des Körpers treffen und schädigen können.

Wenn wir also im Sinne der modernen Pharmakologie diese Aufgabe erweitern wollen, so heißt das nichts anderes, als daß wir „zielen“ lernen, und zwar „durch chemische Variationen“ zielen lernen! Sie werden hier vielleicht auch an schwer zu erfüllende Möglichkeiten denken, und ich darf daher wohl mit einigen Worten an der Hand eines Beispiels exemplifizieren, wie ich mir das ungefähr vorstelle.

Bei dem großen Interesse, welches die Atoxyltherapie in den letzten Jahren gewonnen hat, darf ich meine Betrachtungen wohl an dieses anknüpfen. — Wie Sie wissen, hatte Bechamp schon vor Jahrzehnten bei der früheren Fuchsindarstellung, bei der Anilin mit Arsensäure verschmolzen wurde, ein Produkt ausfindig gemacht, das später von den Vereinigten Chemischen Werken als „Atoxyl“ der Medizin zugänglich gemacht wurde. Bechamp und auch die Vereinigten Chemischen Werke faßten dieses Produkt auf als ein „Arsensäureanilid“. Solche Anilide sind aber Substanzen, die chemischen Eingriffen recht schwer zugänglich sind, und mit denen daher im Sinne einer möglichst vielfältigen chemischen

Variation wenig anzufangen ist. Dagegen war für diese ein weites Feld eröffnet, als ich in Gemeinschaft mit Bertheim zeigte, daß die Konstitution dieser Substanz eine durchaus andere sei, daß in ihr der Arsensäurerest nicht locker am Stickstoff haftet, sondern relativ fest an den Benzolkern gebunden sei. Nach unseren Feststellungen stellt die Verbindung nichts anderes dar, als ein Amidoderivat der Phenylarsinsäure. Die Bildung der Bechampschen Substanz entspricht also genau dem Prozeß, der eintritt, wenn schwefelsaures Anilin geschmolzen wird. Es wandert dann der Schwefelsäurerest in die Parastellung zur Amidogruppe und es entsteht die „Paramidobenzolsulfosäure", die als Sulfanilsäure bezeichnet wird. Wir bezeichnen daher auch die Bechampsche Substanz als „Arsanilsäure" und werden diese Bezeichnung im folgenden an Stelle des Phantasienamens „Atoxyl" benutzen.

Durch die Feststellung der Konstitution war nun die Möglichkeit gegeben, zu einer ungezählt großen Reihe neuer Verbindungen zu gelangen, die alle den Rest einer organisch gebundenen Arsensäure enthalten. Man konnte die verschiedensten Verbindun-

gen in den Ammoniakrest einführen, man konnte sie mit den verschiedensten Säureresten vereinigen, man konnte sie mit Aldehyden kuppeln. Man kann sie ferner mit Hilfe von Nitrit diazotieren und von dieser Diazoverbindung ausgehend eine geradezu ungezählte Reihe arsenhaltiger Azofarbstoffe herstellen. Man konnte, ausgehend von der Diazoverbindung, durch bekannte chemische Maßnahmen die Chlor-, die Jod-, die Cyanverbindung der Phenylarsinsäure erzeugen, und außerdem eine Reihe von Homologen des Atoxyls erzielen, indem man an Stelle des Anilins andere aromatische Aniline, Methyl- und Dimethylanilin der Verschmelzung mit Arsensäure unterwarf. Wir haben im Laufe der Zeit im Georg Speyer-Hause unter Beihilfe von Kahn, Bertheim und Schmitz eine sehr große Reihe derartiger Verbindungen hergestellt und mit Hilfe von Browning, Röhl und Fräulein Gulbransen biologisch geprüft.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß je nach den verschiedenen Eingriffen und Umformungen der Arsanilsäure die Verbindung nach Belieben entgiftet oder gif-

tiger gemacht werden kann. Wenn ich die Toxizität des arsanilsauren Natrons als 1 bezeichne, so kann die Toxizität gewisser Produkte 20 mal geringer, die anderer Derivate 60—70 mal höher sein. Oder in anderen Worten, wenn vom arsanilsauren Natron 1 ccm der $^1/_2$ % igen Lösungen für eine Maus von 20 g Körpergewicht als eine hohe Dosis gelten muß, haben wir Substanzen dargestellt, die so entgiftet waren, daß wir 6—10 % ige Lösungen injizieren konnten, während unsere am meisten toxischen Körper noch in Konzentrationen von 1:15000 den Tod herbeiführen. Wir haben also eine Skala von verschiedenen Verbindungen dargestellt, deren Toxizität um das 1500fache variieren kann. Leider ist es nicht möglich gewesen, an den kleinen Tieren eine genaue systematische Analyse der Intoxikationsphänomene vorzunehmen, jedoch haben wir gelegentlich interessante Beobachtungen gemacht. So fanden wir z. B., daß eine Zahl von Verbindungen, z. B. das Acetarsanil, Mäuse zu Tanzmäusen werden läßt, ein Zustand, der monate- und jahrelang bei sonst voller Gesundheit andauern kann. Eine Reihe von Verbindungen ruft Ikterus hervor; die Mäuse sind

wochenlang intensiv gelb, scheiden einen Urin aus, der die Gallenreaktion gibt, und zeigen bei der Autopsie Leberveränderungen; wieder andere rufen profuse Diarrhöen und noch andere Erscheinungen von seiten der Nieren hervor. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß diese verschiedenen Krankheitsbilder darauf hindeuten, daß bei den betreffenden Verbindungen die Hauptschädigung die verschiedenen Organe betrifft.

Alle diese Substanzen wurden, nachdem die Toxizität festgestellt war, auf ihre trypanosomenfeindlichen Kräfte geprüft. Die von uns verwandten Trypanosomen waren so beschaffen, daß sie die Versuchstiere nach drei Tagen töteten. 24 Stunden nach der Infektion war eine geringe Menge regelmäßig im Blute vorhanden; nach 48 Stunden waren sie außerordentlich reichlich. — Die Behandlung erfolgte gewöhnlich am ersten Tage und es wurde pro 20 g Mausgewicht 1 ccm der betreffenden Lösung injiziert. Bei der Behandlung wurde die Dosis maxima tolerata und höhere Bruchteile derselben verwandt.

Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus,

daß durch gewisse Umänderung des Arsanilsäurerestes, z. B. durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe, die Verbindung außerordentlich entgiftet wurde, so daß sie eigentlich weniger giftig als Kochsalz war. Aber als diese Stoffe im Heilversuch angewandt wurden, ergab sich, daß sie auch in Dosen, die der toxischen ganz nahe waren, nicht den geringsten Einfluß auf das Verschwinden der Trypanosomen ausübten. Sie sehen, daß bei diesen Substitutionen wir absolut vorbeigezielt hatten, indem die Trypanosomen von dieser Medikation überhaupt nicht berührt wurden. Auch die relative Ungiftigkeit der Präparate ist in ähnlicher Weise zu erklären, indem das Präparat von den Organen des Körpers wohl nur sehr schwierig und in geringem Umfange — und auch nur bei sehr großen Gaben — fixiert wird und wesentlich in die Exkrete und Sekrete übergeht. Es war also, um bei meinem Bilde zu bleiben, ein „Schuß ins Wasser".

Weit günstiger stellen sich die Resultate bei Verwendung der Acetylarsanilsäure, die sehr leicht durch Behandlung des Natronsalzes der Arsanilsäure mit Essigsäureanhydrid gewonnen werden kann. Die so

gewonnene Verbindung ist für viele, nicht alle Tierspezies hochgradig entgiftet.

Die Heilerfolge sind bei der Maus außerordentlich günstig. Es gelingt nämlich mit Hilfe dieser Substanz, auch Mäuse zu heilen, die am zweiten Tage der Infektion stehen und die nur wenige Stunden vom Tode entfernt sind. Es ist das ein Erfolg, den man a priori nicht für möglich halten sollte. — Wir haben übrigens noch eine Reihe anderer Verbindungen ausfindig gemacht, die das gleiche und sogar noch in erhöhtem Maße leisten und das zu effektuieren imstande sind, was ich als „Therapia sterilisans magna", das heißt, die vollkommene Sterilisation eines hochgradig infizierten Organismus mit einem Schlage, bezeichne.

Ich komme nun zu einem außerordentlich wichtigen Punkt, der die Ursache der Arsanilwirkung, die bis jetzt in tiefes Dunkel gehüllt war, betrifft. Wie Ihnen allen bekannt, ist ja das Arsanil — wie ich das Atoxyl nenne — sowohl bei experimentellen Erkrankungen, als auch bei der Bekämpfung der natürlichen Krankheiten, insbesondere der Schlaf-

krankheit, imstande, ein wunderbar schnelles und überraschendes Verschwinden der Parasiten herbeizuführen.

Es war nun im Sinne der obigen Anschauung sehr wahrscheinlich, daß das Arsanil direkt die Parasiten zur Abtötung bringen würde. Während aber eine Reihe anderer zur Trypanosomenbekämpfung geeigneter Agentien — ich erwähne hier das Fuchsin, die Salze der Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin die arsenigsauren Salze und den Brechweinstein — im Reagensglas sofort eine vollkommene Vernichtung der Trypanosomen auslösen, ist das beim Arsanil absolut nicht der Fall. So hat z. B. Uhlenhuth darauf hingewiesen, daß in Mischungen, die bis 8 % Arsanil enthalten, die Trypanosomen noch stundenlang ohne eine Schädigung erhalten bleiben. Genau dasselbe hat Levaditi bei Syphilisspirochäten beobachtet, und diese beiden ausgezeichneten Forscher sind zur Anschauung gelangt, daß das Arsanil nicht direkt auf die Parasiten wirke, sondern indirekt — sei es, daß es selbst im Organismus modifiziert werde, oder daß es die Bildung trypanozider Substanzen auslöse.

Es ist mir wohl schon vor $1^1/_2$—2 Jahren gelungen, den Schleier, der über die Arsanilwirkung gebreitet war, zu lüften, und es waren hier eigentlich nur sehr unscheinbare Beobachtungen, die mir den ersten Fingerzeig gaben. Wie einzelnen von Ihnen bekannt, habe ich in meiner ersten Arbeit hervorgehoben, daß das Arsanil gegenüber Mäusen keine gleichartige Wirkung entfaltet. Während im allgemeinen $^1/_3$ % ige Lösungen für unser Material gerade die Dosis tolerata darstellen, finden sich Mäuse, die die doppelte Konzentration ohne Schaden ertragen, während wieder andere von weit kleineren Mengen, z. B. 1:400, erkranken und sogar sterben können.

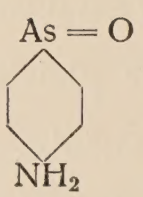
Es ist mir nun wahrscheinlich geworden, daß es sich hier nicht um zufällige Eigenschaften handelt, sondern um solche konstitutioneller Art, da mir der Nachweis gelang, daß Mäuse, die einmal eine Dosis von 1:150 überlebt haben — es sind dies immer nur wenig unter vielen — eine zweite Injektion der gleichen Konzentration wiederum ertrugen, usw. Andererseits fiel es mir auf, daß die therapeutische Wirkung der Arsanilsäure in sehr engem Zusammenhange

steht mit der konstitutionellen Resistenz gegen Arsanil. Eine gesalzene Maus, d. h. eine solche, die eine Injektion einer Lösung 1:150 gut erträgt, wird therapeutisch durch diese doppelt so große Gabe nicht besser beeinflußt, als die Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1:300. Dagegen fiel es mir auf, daß die Mäuse, die schon durch ganz schwache Dosen erkranken und sterben (Lösungen von 1:400) quoad Trypanosomenverlauf immer eine ausgezeichnete trypanozide Wirkung des Arsanils erkennen lassen. Die Mäuse sterben zwar an Vergiftung, aber ihr Blut ist tagelang frei von Parasiten.

Es war durch diese Beobachtung wahrscheinlich geworden, daß sich im Organismus aus dem Arsanil ein Umwandlungsprodukt toxischer Art, das aber gleichzeitig gegen Parasiten eine starke Wirkung ausübt, entstehen müsse. Für jemand, der früher die Reduktionskraft der tierischen Gewebe bearbeitet hatte, war es das Nächstliegende, diese Erscheinung auf Reduktionsvorgänge zu beziehen. — Es ist Ihnen ja bekannt, daß die Sauerstoffsäuren des Arsens zwei Typen entsprechen, einer-

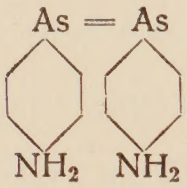
seits der Arsensäure, in welcher das Arsen als fünfwertig fungiert, und zweitens der arsenigen Säure, in der das Arsen dreiwertig ist. Im Arsanil ist der am Benzolrest haftende sauerstoffhaltige Arsenkomplex fünfwertig; es ist also das Arsanil eine aromatische Arsensäure. Es war also geboten, diese Substanz überzuführen in die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur dreiwertig fungiert.

In Gemeinschaft mit Bertheim wurden aus dem Arsanil zwei Reduktionsprodukte gewonnen. Das erste, eine weiße, in Säuren und auch in Alkalien lösliche Verbindung, führt die wissenschaftliche Bezeichnung Paramidophenylarsenoxyd und hat die Konstitution



Die zweite Verbindung entsteht aus der ersten durch weitere Reduktion, indem unter Wegnahme des Sauerstoffs sich zwei Arsenreste unter Doppelbindung aneinanderlegen. Es entsteht so das gelb ge-

färbte, nur in Säuren lösliche Diamidoarsenobenzol



Diese beiden Verbindungen, und auch einige andere ihnen verwandte, haben durch diese kleinen Eingriffe eine vollkommene Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften erfahren. Aus der relativ ungiftigen Substanz sind hochtoxische Produkte entstanden. So ist vom Arsenoxydprodukt für Mäuse eine Lösung von 1:12000 tödlich, von dem dimolekularen Arsenoprodukt eine solche von 1:6000. Aber das wichtigste ist, daß durch diese Eingriffe auch eine kolossale abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen erzielt wird. So tötet die Arsenoxydverbindung im Reagensglas Trypanosomen bei einer Verdünnung von 1:100000 sofort; bei einer Verdünnung von 1:1 Million in $^1/_2$ Stunde. Wenn Sie nun bedenken, daß selbst 5 proz. Lösungen von Arsanil nicht den mindesten Einfluß auf die Parasiten ausüben, so werden Sie sehen, welch ko-

lossale Umwälzung und Verschärfung der Aktion durch die Wegnahme eines einzigen Sauerstoffatoms aus dem Arsanil entsteht. Wir werden daher jetzt annehmen müssen, daß im Organismus das Arsanil als solches überhaupt gar keine Wirkung ausübt, sondern daß nur der sehr geringe Anteil, der im lebenden Organismus einer Reduktion unterliegt, das wirklich abtötende Agens ist.

So erklären sich auch die oben geschilderten Resultate bei den Mäusen. Offenbar bestehen konstitutionelle Verschiedenheiten der einzelnen Mäuseindividuen in der Reduktionskraft vis-à-vis dem Arsanil. Solche Tiere, die eine starke Reduktionskraft haben, reduzieren relativ erhebliche Mengen des Stoffes in die gleichzeitig toxischen und trypanoziden Stoffe um. Sie werden deshalb krank, sterben aber parasitenfrei. Gegenteilig hierzu verhalten sich die widerstandsfähigen Tiere. Dieselben besitzen eine geringe Reduktionskraft und bilden daher gegenüber dem Durchschnitt relativ geringe Mengen des Reduktionsproduktes. Sie bleiben unvergiftet, zeigen

aber nur eine ungenügende Beeinflussung der Parasiten.

Wenn aber diese Anschauungen die richtigen sind, so ist das ein Hinweis darauf, daß man therapeutisch versuchen sollte, gleich für therapeutische Zwecke den fertigen wirklichen Heilstoff herzustellen und dem Organismus die Mühe, denselben erst in individuell schwankenden Proportionen zu bilden, abzunehmen.

Für den experimentellen Pharmakologen ist es aber die erste Pflicht, nicht nur über das „Was und Wie", sondern auch über das „Warum" der therapeutischen Wirkung ins Klare zu kommen, und ich habe mich daher bemüht, weiter in die Ursachen der Arsenwirkung einzudringen. Allerdings war das bis jetzt nicht direkt möglich, sondern es erwies sich ein Umweg notwendig, der über die arzneifesten Trypanosomenstämme führte, deren Studium ein mächtiges Hilfsmittel des Fortschrittes unserer Kenntnis darstellt.

Wie Sie wissen, wurde im Frankfurter Institut zuerst festgestellt, daß Mißerfolge der andauernden Behandlung der Trypanosomenstämme mit den ver-

schiedener chemotherapeutischen Agentien darauf zurückzuführen sind, daß sich allmählich Trypanosomenvarietäten herausbilden, die gegen das betreffende Agens gefestigt sind. So habe ich in Gemeinschaft mit Browning und Röhl entsprechend den verschiedenen Typen der Trypanosomenheilstoffe, eine Rasse erhalten, die fest war gegen Fuchsin und eine Reihe anderer basischer Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Trypanrot und die verwandten Substanzen, Trypanblau und Trypanviolett; weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Arsanil.

Ich möchte hier hinzufügen, daß diese Festigung spezifischer Art ist insofern, als der Fuchsinstamm eben nur gegen die dem Fuchsin nahestehenden Stoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und gegen Trypanfarbstoffe gefestigt ist usw.[1]) Weiterhin ist es auch eine sichere Tatsache, daß diese Eigenschaft, einmal erworben, sehr lange unverändert bestehen bleibt. So ist mein Arsanilstamm jetzt schon 300 mal durch normale Tiere passiert, was etwa einem Zeit-

---

[1]) Confer Festigkeit gegen Serumstoffe.

raum von 700 Tagen entspricht, und er hat trotz dieser langen Zeit seine Festigkeit vollkommen behalten, also vererbt.

Ähnliche Resultate einer solchen Vererbbarkeit der erworbenen Festigkeit sind ja auch anderwärts bekannt. So ist es Effront schon vor langen Jahren gelungen, eine Hefe zu erzielen, die an Fluorwasserstoff gewöhnt war und die auch biologisch sehr bedeutsame Abweichungen gegenüber normalen Hefen zeigte. Auch Effront hat konstatiert, daß diese Hefe ihre durch Anpassung erworbene spezifische Giftfestigkeit durch eine bedeutsame Anzahl von Generationen beibehält, genau wie der Trypanosomenstamm.

Es galt nun, die Frage zu entscheiden, in welcher Weise denn diese Arsanilfestigkeit zustande kommt.

Durch den Umstand, daß die Reduktionsprodukte des Arsanils direkt die Mikroorganismen in den größten Verdünnungen abtöten, im Gegensatze zum Arsanil selbst, ist man gezwungen, im Sinne meiner obigen Vorstellung anzunehmen, daß der dreiwertige, mit dem Benzolrest verbundene Arsenrest imstande ist,

von den Trypanosomen verankert zu werden. Ich habe nun sowohl im Heilversuch als auch im Reagensglasversuch mich davon überzeugt, daß nicht nur das Reduktionsprodukt des Arsanils, sondern eine große Reihe von Substanzen von anderem chemischen Typus, z. B. solche, in denen die Amidogruppe verschiedenartig substituiert war, oder in denen sie durch andere Reste, z. B. Hydroxyl ersetzt war, dann wieder Verbindungen, in denen andere Substitutionen am Benzolrest stattgefunden hatten: daß alle diese ganz verschiedenartigen Stoffe in gleicher Weise gegen die Trypanosomen gerichtet sind, wenn sie in die geeignete Reduktionsstufe übergeführt werden.

Es hat sich auch weiterhin ergeben, daß alle diese Substanzen, wenn sie im Reagensglasversuch vergleichend an normalen und arsanilfesten Stämmen geprüft werden, stärker auf die normalen als auf die gefestigten Stämme wirken. Unter diesen Umständen — und ich habe dieses schon genau vor einem Jahre in London in den Harben Lectures vorgetragen — muß man annehmen, daß es sich hier nicht um eine einfache physikalische Ver-

teilung des Giftes zwischen Parasiten und den Körperflüssigkeiten handelt, sondern daß im Trypanosomenleibe bestimmte Rezeptoren vorhanden sind, die als solche direkt mit dem in reduzierter Form befindlichen Arsanil in Zusammenhang treten, gleichgültig, welche Substitutionen und Seitenketten an dem Benzolkern sonst haften.

Ich hatte früher angenommen, daß die „Arzneimittel“ im Gegensatz zu den „Toxinen“ nicht durch bestimmte Rezeptoren gebunden werden; aber gerade das Studium der Trypanosomen hat mich dazu geführt, diese Annahme fallen zu lassen und zu postulieren, daß auch für bestimmte Arzneimittel chemische Gruppierungen des Protoplasmas existieren müssen, die der Aufnahme der betreffenden Substanzen dienen. Ich befinde mich hier in Einklang mit den Anschauungen, die Langley vertreten hat. Ich bezeichne derartige Gruppierungen als Chemorezeptoren und möchte annehmen, daß sie im allgemeinen, entsprechend den einfacheren Funktionen, die sie ausüben, weniger kompliziert gebaut sind als die zur Bindung der Toxine dienenden Rezeptoren. Weiterhin würden sie

sich dadurch unterscheiden, daß sie an der Zelle fester haften und nicht so leicht abgestoßen werden. Durch diese „Sessilität“ der Chemorezeptoren würde sich ohne weiteres erklären, daß eben im Gegensatz zu den Bakterienprodukten im allgemeinen durch kristallisierte Arzneimittel keine Antikörper hervorgerufen werden.

Wenn Sie diese Anschauung akzeptieren, so wird die Frage lauten: Welche Veränderungen sind eingetreten an dem chemorezeptorischen Apparat der Trypanosomen, wenn dieselben arsanilfest geworden sind?

Am einfachsten wäre es ja, wenn die Rezeptoren für das reduzierte Arsanil vollkommen von den Trypanosomen eliminiert sein würden. Davon kann aber keine Rede sein, da die Reagensglasversuche — bei denen das trypanosomenhaltige Blut mit wässerigen Lösungen der betreffenden Agentien gemischt wird — eine Abtötung der festen Varietäten ergeben. Es galt also, weiter zu suchen! Ich habe nun zur Entscheidung der Frage folgenden Versuch angestellt: zu einem gewissen Zeitpunkt habe ich den Arsanilstamm in zwei Gruppen gegabelt, indem ich ihn

einerseits durch arsanilbehandelte, andererseits durch normale Mäuse passieren ließ. Nach etwa 160 derartigen Passagen habe ich dann diese beiden Stämme, den normalen und den Arsanilstamm, vergleichend gegen Atoxylien geprüft. A priori hätte man erwarten sollen, daß der Arsanilstamm im Laufe der Weiterbehandlung vielleicht eine Stärkung seiner Festigkeit, der Normalstamm ein Herabgehen derselben hätte aufweisen müssen. Die quantitative Ausmittelung der Resistenz zeigte aber zu meiner großen Überraschung, daß sich diese beiden Stämme absolut gleich verhielten: es hatte der eine Stamm nichts gewonnen, der andere nichts verloren.

Die Erklärung dieser Tatsache ist nun nicht schwer. Der Arsanilstamm wird im Mäuseorganismus nicht im mindesten von den höchsten Dosen von Arsanil und Acetarsanil in seinem Wachstum gehemmt, er reißt also kein Arsanil an sich, weil die Avidität der betreffenden Rezeptoren hochgradig verringert ist. Es bleibt mithin das Trypanosom trotz der Behandlung arsenfrei und es besteht also kein Unterschied gegenüber der Normalpassage. Daraus folgt dann, daß beide Stämme sich

trotz der langen und divergenten Passagen vollkommen gleich verhalten.

Wir würden diese Erscheinung am besten so zu deuten haben, daß die Arsanilfestigkeit ihre Ursache darin findet, daß die Chemorezeptoren ihre Avidität herabmindern in dem Maße, daß sie nicht mehr imstande sind, Arsanil aufzunehmen. Diese Einstellung gilt natürlich nur für die Spezies, bei welcher der Versuch angestellt ist. Mit einer wunderbaren Feinheit beschränkt sich die Natur auf das „strict necessaire", das für den Einzelfall gerade notwendig ist. In dieser Beziehung darf ich vielleicht eine sehr interessante Beobachtung erwähnen, die mir vor mehr als Jahresfrist aus Liverpool mitgeteilt worden ist und die neuerdings auch von Mesnil, dem meine diesbezüglichen Publikationen entgangen waren, beobachtet wurde. Bringt man nämlich den Arsanilstamm, der in der Maus gegen Arsanil vollkommen resistent ist, auf eine Ratte, so beobachtet man, daß in diesem Tier die Festigkeit eine viel geringere ist. Die Trypanosomen verschwinden, im Gegensatz zur Maus, durch die Arsanildosen auf mehrere Tage vollkommen aus dem Blute. Dagegen gelingt es, durch

Weiterfortführung der Passagen in der Ratte, nach einigen Schlägen, einen auch in der Ratte vollkommen arsanilfesten Stamm zu erzielen. Diese Erscheinung ist durch die Feineinstellung sehr leicht zu erklären. Der Mäuseorganismus repräsentiert durch seine Organe eine bestimmte Anziehung des injizierten Arsanils. Es ist nun die Einstellung der Avidität der Arsenrezeptoren bei dem Mäusearsanilstamm so, daß bei der Verteilung zwischen Parasit und Organismus praktisch der Verteilungskoeffizient unendlich groß wird für den Organismus, unendlich klein für die Trypanosomen. Das relative Bindungsvermögen gegenüber Arsanil ist, wenn wir Maus und Ratte vergleichen, für letzteres Tier, die Ratte, offenbar ein geringeres. Wenn ich also den Mäusearsanilstamm in die Ratte einbringe, so trifft derselbe nicht mehr das volle Gegengewicht, wie es die Mäuseorgane ausüben, sondern das geringere der Rattenorgane. Es ist daher der Verteilungsmodus insofern geändert, als nun die Trypanosomen einen gewissen Teil von Arsanil in der Ratte aufnehmen. Dieser aufgenommene Anteil stellt nun einen Stimulus dar, der eine weitere Einziehung des Rezeptorenapparates

bedingt, die dann ihren Abschluß erreicht, wenn die Einziehung gerade das der Ratte entsprechende Gegengewicht konterbalanziert.

Es erklärt sich so in einfacher Weise, daß bei der Maus eine jahrelange Fortbehandlung mit Arsanil keine Steigerung mehr hervorruft, daß aber bei der Ratte eine solche noch durch wenig Schläge möglich ist, wie jüngst Mesnil gezeigt hat. Nehmen wir das Gegengewicht des Organismus ganz weg, indem wir die betreffenden Arsenderivate in Kochsalzwasser lösen und auf die Parasiten direkt einwirken lassen, so konstatiert man, daß unter diesen Umständen die reduzierten Arsanilpräparate eine Abtötung der Parasiten bedingen. Dieselbe erfolgt natürlich im allgemeinen erst durch höhere Konzentrationen, als sie für die Abtötung des gewöhnlichen, nicht gefestigten Stammes nötig sind. Es folgt hieraus, daß die Arsanilfestigkeit ausschließlich auf einem sehr durchsichtigen und sehr einfachen chemischen Prinzip beruht. Sie hat ihren Grund in einer Einziehung der Avidität der Chemorezeptoren, die genau auf die betreffende Tierspezies eingestellt ist und für jede Spezies ein Maximum erreicht, das dann nicht

mehr, auch durch jahrelange Passagen mit dem gleichen Chemikal gesteigert werden kann. Selbstverständlich braucht dieser Vorgang der Festigung nicht in einem Satz zu verlaufen, sondern er kann ein langsamer sein und können wir auf diese Weise im Laufe der Festigung, entsprechend dem allgemeinen Absinken der Avidität, Stämme von ganz verschiedener Festigkeit finden, die man im Tierversuch durch eine quantitative Abmessung der Resistenz leicht „zahlenmäßig" limitieren kann.

Wenn wir bei unseren Versuchen, bei denen wir in zielbewußter Weise auf die maximale Hochtreibung der Festigkeit losgehen, Stämme von maximaler Widerstandsfähigkeit erzielen, so wird man solche Grade in der therapeutischen Behandlung von Mensch und Tier nicht zu erwarten haben, sondern es wird sich hier wohl für gewöhnlich um „halbfeste" Rassen handeln. Unter dem Einfluß von Atoxylien verschwinden diese bei entsprechenden Dosen, kehren aber nach einiger Zeit wieder und bedingen so die Schwierigkeit der Behandlung.

Bis jetzt ist die Heranbildung von arsanilfesten Stämmen von verschiedenen Seiten und bei verschiedenen Tieren — Maus, Ratte und Pferd — bestätigt worden. Ich erwähne hier insbesondere Plimmer und Mesnil, der einen vom Pferde herrührenden arsanilfesten Surrastamm schon in der 100. Normalpassage weitergeführt hat. Es ist kein Grund, anzunehmen, daß es sich beim Menschen anders verhält. Leider sind die diesbezüglichen Experimente kaum ausgeführt und es ist mir nur ein einziger derartiger Fall bekannt — den mir Professor Plimmer mitgeteilt hat —, daß der Trypanosomenstamm eines lange Zeit mit Arsanil behandelten Falles von Schlafkrankheit sich bei der Tierprüfung als exquisit arsanilfest erwies.

Nun, meine Herren, wenn wir also ernsthaft mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß sich in der längeren Behandlung bei Mensch und Tier arsanilfeste Stämme herausbilden, so tritt nun die schwere Frage an uns heran, was können wir in einem solchen Falle therapeutisch tun?

Die Arsanilfestigkeit beruht, wie ich Ihnen auseinandergesetzt habe, auf einer Ein-

ziehung der Avidität des Chemorezeptors. Wollen wir also einen solchen Fall noch therapeutisch beeinflussen, so müssen wir chemische Substanzen suchen, die durch ihre Konstitution eine erhöhte Avidität besitzen und die daher wie eine „Beißzange“ noch den Aviditätsstummel ergreifen und so die Verankerung an das Trypanosom bedingen können. Auch das ist natürlich nur eine Frage der chemischen Durcharbeitung und es ist mir im Speyerhause durch die Beihilfe der chemischen Abteilung gelungen, eine solche als „Beißzange“ wirkende Substanz aufzufinden, die dem Gebiet der Arsenoverbindungen angehört und die ich als Substanz Nr. 418 bezeichne. Es handelt sich hier um eine leicht lösliche gelbe Verbindung, die für die meisten Tiere wenig giftig ist, indem z. B. pro kg Maus 0,5 g, Ratte 0,4 g, Kaninchen 0,2 g, Meerschweinchen 0,1 g von normalen Tieren ertragen werden. Diese Substanz ist sowohl gegen die gewöhnlichen Trypanosomen als auch gegen die arsanilfesten Stämme wirkungsfähig. Ich will hier den besonderen Heilwert dieser Substanz durch einige Angaben charakterisieren.

Tabelle:

Mäuse am 2. Tag	1 : 150	heilt immer
	1 : 250	
	1 : 300	3 geheilt, 1 Rezidiv
	1 : 400	3 „ 1 „

Sie sehen aus der Tabelle, daß es gelingt, Mäuse, die am zweiten Tage der Infektion behandelt werden und die sogar nur wenige Stunden vor dem Tode stehen, durch eine einmalige Injektion der Substanz 418, die nur einen Bruchteil der Dosis letalis darstellt, zur sicheren Heilung zu bringen. Wenn man bedenkt, was es heißt, einen von Millionen, Milliarden von Parasiten infizierten Organismus mit einem Schlage zu sterilisieren, wird man dieses Resultat sicher als ein sehr hoffnungsreiches bezeichnen müssen.

Nun hat man gegen die Mäuseversuche eingewandt, daß es sich hier um eine Art Septicämie handelt, das heißt einen Zustand, in dem die Parasiten nicht in den Organen, sondern vorwiegend im Blute abgelagert sind. Bei der chronischen Form der Trypanosomiasis sei das wesentlich anders, indem hier, wie bei der Dourine der Pferde und bei der Schlafkrankheit des Menschen, die Parasiten in bestimmten

Organen sich lokalisieren. — Aus diesem Grunde hat auch Uhlenhuth Versuche an trypanosomeninfizierten Kaninchen angestellt. Bei diesen Tieren ruft die Trypanosomeninfektion außerordentlich schwere Veränderungen hervor: die Ohren werden ödematös und mit Krusten bedeckt, ebenso treten Schwellungen und Ulzerationen an Gesicht und Genitalien, dann schwerer Konjunktivalkatarrh, Schwellung der Nasenschleimhaut mit starker, profuser Sekretion auf. Es gesellen sich diesem Zustande weiter zu: Borken- und Krustenbildungen auf dem Rücken, Ulzerationen und Nekrosen, insbesondere an den Testes, bis das Tier dem Tode verfällt. Ich lasse Ihnen hier einige Bilder zeigen.

Nun hat Uhlenhuth schon nachgewiesen, daß solche Tiere durch eine lang anhaltende und oft wiederholte Arsanilkur der Heilung zugeführt werden können, aber die Resultate, die wir mit unserem Mittel erzielt haben, sind weitaus vorzüglichere.

Es ist uns gelungen, kranke Tiere und sogar schwer kranke Tiere durch eine einzige Injektion von Dosen von 0,1, 0,08 und sogar 0,06 so gut wie sicher, durch 0,05 und 0,04 (0,23 ist die Dosis letalis)

in der weitaus größten Zahl der Fälle sicher und dauernd zu heilen. — Ich lasse Ihnen hier zunächst die Photographie eines Kaninchens zeigen, dessen Kopf sozusagen eine unförmige Masse darstellt. Hier wurde eine Injektion von 0,1 g der Substanz 418 vorgenommen, und schon nach 8 Tagen sehen Sie eine erhebliche Besserung des Tieres: das Gesicht und die Ohren sind abgeschwollen, die Haare an den vorher entzündeten Stellen abgefallen. Das Tier ist nun weiter beobachtet worden und es ist jetzt vollkommen gesund bis auf ein Ektropion des linken Auges, welches durch den Narbenzug der geschrumpften Teile bedingt ist.

Ich glaube, daß diese Heilresultate, wie ich sie bei den Versuchstieren erzielt habe, geradezu ideale zu nennen sind, wenn Sie bedenken, daß es sich hier zum Teil um schwerkranke Tiere handelt, deren Organe von Trypanosomen durchsetzt waren, die tiefschwere katarrhalische Entzündungen der Schleimhäute, Nekrosen der Testes und Genitalien zeigten. Daß eine solche sterilisierende Leistung überhaupt möglich ist, ist eine Tatsache, die man a priori nicht erwarten sollte.

Als die Aufgabe vorlag, ein Zimmer zu sterilisieren, ist es erst im Laufe langer Jahre möglich geworden, diesen Zweck in sicherer Weise zu erreichen. Natürlich wäre die Aufgabe noch viel schwieriger, wenn es sich nicht um ein leeres Zimmer handelte, sondern um ein solches, das mit allerhand Materialien vollgepfropft ist. Wenn nun aber noch die Kondition gegeben wäre, daß der Inhalt der Wände des Zimmers aus lebendem Material bestünde und die Abtötung der Parasiten ohne Schädigung des lebenden Inhalts erfolgen müßte, so würde man die Lösung einer solchen Aufgabe für ausgeschlossen halten.

Und doch ist diese Aufgabe bei den Trypanosomen zu lösen, und zwar zu lösen in der glattesten Weise durch einen einzigen Eingriff mit Dosen, die für das Tier sozusagen ungefährlich sind. Es liegt hier das Ideal einer Therapie vor, der Therapia magna sterilisans.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß die Tierversuche zunächst noch keine Rückschlüsse auf die Therapie des Menschen zulassen, da hier die individuelle Empfindlichkeit und die degenerativen Charaktere bei einzelnen Individuen, insbesondere bei solchen,

die eine latente Schädigung bestimmter lebenswichtiger Organsysteme aufweisen, die Aufgaben außerordentlich erschweren. Aber doch sind diese günstigen Heilresultate bei den verschiedensten Tieren mit allen Trypanosomeninfektionen möglich, und es ist gar nicht abzusehen, warum das nicht auch beim Menschen glücken sollte. Wenn diese eine Substanz, die sich bis jetzt am meisten bewährt hat, vielleicht für die Übertragung auf die menschliche Pathologie noch nicht geeignet sein sollte, so dürfen wir deswegen nicht die Flinte ins Korn werfen und unsere Hoffnungen aufgeben. Rom ist nicht an einem Tage erbaut! Dann müssen wir eben weiter auf dem Wege fortschreiten, der uns jetzt klar vorgezeichnet ist.

Über Partialfunktionen der Zelle.

Nobel-Vortrag, gehalten am 11. Dezember 1908 zu Stockholm.

Die Geschichte der Erkenntnis der Lebenserscheinungen und der organisierten Welt läßt sich in zwei Hauptperioden einteilen. Lange Zeit hindurch war die Anatomie, insbesondere die Anatomie des menschlichen Körpers das α und ω der wissenschaftlichen Kenntnisse. Der weitere Fortschritt wurde erst durch die Entdeckung des Mikroskops ermöglicht. Lange Zeiten mußten noch verfließen, bis durch Schwann die Zelle als die letzte biologische Einheit erwiesen wurde. Es hieße Eulen nach Athen tragen, wenn ich hier an dieser Stelle die unabsehbaren Fortschritte, welche die Biologie in allen ihren Fächern der Einführung des Zellbegriffs zu verdanken hat, schildern wollte. Ist doch dieser Begriff die Achse, um welche die ganze moderne Wissenschaft vom Leben gravitiert.

Es ist wohl eine allgemein anerkannte und nicht bestrittene Tatsache, daß alles, was im Körper vor sich geht, Assimilation, Desassimilation, im letzten

Ende nur auf die Zelle zurückzuführen ist; weiterhin, daß die Zellen verschiedener Organe in spezifischer Weise voneinander differenziert sind und nur vermittels dieser Differenzierung ihre verschiedenen Funktionen ausführen.

Die hier gezeitigten Resultate sind im wesentlichen auf histologischen Untersuchungen toter und lebender Gewebe aufgebaut, wobei natürlich auch die Nachbarwissenschaften, die Physiologie, die Toxikologie, insbesondere die vergleichende Anatomie und die Biologie Wertvollstes beigetragen haben. Und doch möchte ich glauben, daß das, was das Mikroskop uns leisten konnte und geleistet hat, jetzt sich seiner Grenze nähert und daß für ein weiteres Eindringen in das wichtige, alles beherrschende Problem des Zelllebens die Anwendung optischer auch noch so verfeinerter Hilfsmittel versagen muß. Gerade jetzt ist die Zeit gekommen, in den feinsten Chemismus des Zelllebens einzudringen und den Vollbegriff der Zelle in eine große Zahl einzelner bestimmter Partialfunktionen zu zerlegen. Da aber das, was in der Zelle geschieht, im wesentlichen chemischer Art

ist und da die Gestaltung chemischer Strukturen außerhalb der Grenze der Sichtbarkeit gelegen ist, werden wir hier nach anderen Forschungsmethoden uns umsehen müssen. Diese Richtung ist nicht nur zum wirklichen Verständnis der Lebensvorgänge überhaupt von Wichtigkeit, sondern sie ist auch die Grundlage einer wirklich rationellen Verwendung der Arzneistoffe.

Der erste Schritt in dieses komplizierte Gebiet war, wie so häufig, durch einen Umweg gegeben. Nach Behrings ruhmreicher Entdeckung der Antitoxine hatte ich mir die Aufgabe gestellt, in das geheimnisvolle Wesen dieses Vorganges näher einzudringen, und es ist mir nach langen Arbeiten gelungen, hier den Schlüssel zu finden.

Wie Sie wissen, ist die Funktion, die Bildung von Antikörpern auszulösen, nur einer bestimmten Gruppe von giftigen Substanzen, den sogen. Toxinen, eigen. Es sind dies Stoffwechselprodukte tierischer oder pflanzlicher Zellen: Diphtheriegift, Tetanusgift, das Gift der Abrusbohne, Rizin, Schlangengift e tutti quanti. Keine von diesen Substanzen ist zur Kristallisation zu bringen, sondern

sie gehören offenbar der Klasse der eiweißähnlichen Substanzen an. Das Toxin ist im allgemeinen charakterisiert durch z w e i Eigenschaften: 1. durch seine Giftigkeit und 2. durch die Eigenschaft, im Tierkörper das spezifische Antitoxin auszulösen.

Bei meinen quantitativen Untersuchungen dieses Vorganges hat sich nun ergeben, daß die Toxine, speziell die Lösungen des Diphtherietoxins, sei es spontan bei längerem Stehen oder durch Einwirkung thermischer Einflüsse oder gewisser Chemikalien (Jod) eine Veränderung derart erfahren, daß sie ihrer Giftigkeit mehr oder weniger beraubt werden, daß aber ihre Fähigkeit, Antikörper auszulösen, erhalten bleibt. Außerdem hat sich gezeigt, daß diese Umwandlungsprodukte, die ich als T o x o i d e bezeichne und denen bei seinen zahlreichen Versuchen auch mein verehrter Freund Professor A r r h e n i u s begegnet ist, noch die Eigenschaft behalten haben, das Antitoxin in spezifischer Weise zu neutralisieren. Ja, es gelang in günstigen Fällen mir und andern der Nachweis, daß die Umwandlung von Toxin in Toxoid eine vollkommen quantitative sein kann derart, daß eine bestimmte Giftlösung vor und nach der

Toxoidumbildung genau die gleiche Menge Antitoxin zu binden vermag.

Diese Tatsachen ließen nur eine Erklärung zu, darin bestehend, daß in dem Toxin zwei verschieden funktionierende Gruppen vorhanden sein müssen. Einer derselben, die auch im „Toxoid“ noch erhalten geblieben ist und die deshalb als die stabilere aufzufassen ist, muß das Vermögen vindiziert werden, einerseits bei Injektion in den Tierkörper immunisatorisch die Bildung von Antikörpern auszulösen und andererseits im Reagensglas und in vivo Antikörper zu neutralisieren. Da nun die Beziehungen zwischen Toxin und seinem Antitoxin streng spezifischer Art sind — das Tetanusantitoxin neutralisiert ausschließlich das Tetanusgift, das Diphtherieserum nur das Diphtheriegift, das Schlangenserum nur das Schlangengift, um nur einige wenige aus Hunderten von Beispielen anzuführen, — so muß man annehmen, daß zwischen den Antipoden eine chemische Bindung eintritt, welche im Hinblick auf die strenge Spezifität am leichtesten durch die Existenz zweier Gruppen von bestimmter Konfiguration erklärt werden kann,

— von Gruppen, die aufeinander eingestellt sind wie „Schloß und Schlüssel“ — nach dem Vergleich von Emil Fischer. Bei der Festigkeit der Bindung einerseits und bei dem Umstande, daß die Neutralisation auch in sehr großen Verdünnungen und ohne Hilfe chemischer Agentien vor sich geht, muß man annehmen, daß dieser Vorgang auf eine große chemische Verwandtschaft zurückzuführen ist und wahrscheinlich ein Analogon wirklicher chemischer Synthesen darstellt.

In der Tat haben die neueren Untersuchungen gezeigt, daß es möglich ist, durch chemische Eingriffe das Produkt der Kuppelung, die neutrale Verbindung Toxin-Antitoxin wieder in ihre Komponenten zu spalten. So hat z. B. insbesondere Morgenroth für eine Reihe von Giften — ich erwähne hier Schlangengift und Diphtheriegift — den Nachweis erbracht, daß unter dem Einfluß von Salzsäure die Verbindung wieder in ihre ursprünglichen Spaltstücke zerlegt werden kann, ähnlich wie in der reinen Chemie feste Verbindungen, z. B. die Glykoside, unter dem Einfluß von Säuren in ihre beiden Komponenten: Zucker und den zugrundeliegenden aromatischen

Komplex zerfallen. Es ergab sich aus diesen Untersuchungen, daß die beständige Gruppe des Toxinmoleküls, die ich als haptophore bezeichne, eine große chemische Aktivität spezifischer Art ausüben kann, und es war nun das Nächstliegende, anzunehmen, daß gerade diese Gruppe es sein muß, welche die Verankerung des Toxins an die Zelle bedingt. Wenn wir sehen, daß manche Bakteriengifte erst nach wochenlanger Inkubation Störungen hervorrufen und Herz oder Niere oder Nerven schädigen, wenn wir sehen, daß die an Tetanus erkrankten Tiere monatelang Kontraktionen und Spasmen darbieten, so werden wir ja ohne weiteres darauf gedrängt, daß alle diese Erscheinungen nur durch eine Verankerung des Giftstoffes an ganz bestimmte Zellkomplexe bedingt sein können.

Ich nahm also an, daß sich z. B. das Tetanusgift mit bestimmten chemischen Gruppierungen des Protoplasmas von Zellen, speziell der motorischen Ganglienzellen verbinden muß, und daß diese chemische Bindung die Voraussetzung und die Ursache der Erkrankung darstellt. Ich habe aber solche Gruppie-

rungen der Zellen kurzweg als „Giftrezeptoren“ oder einfach als „Rezeptoren“ bezeichnet. Wassermann hat diese meine Anschauung durch seine berühmten Versuche vollinhaltlich erweisen können, indem er als erster den Nachweis erbrachte, daß normales Gehirn imstande ist, bestimmte Mengen zugefügten Tetanusgiftes unschädlich zu machen. Wenn auch gegen diese Versuche manche Einwände gemacht worden sind, so haben sie sich doch nicht als stichhaltig erwiesen, und ich glaube jetzt als sicheres Resultat hinstellen zu können, daß in der Tat in den Zellen spezifische Gruppierungen vorhanden sein müssen, die das Gift fixieren. Und daß diese, die Fixation bedingenden Rezeptoren der Zelle mit dem haptophoren Teil des Toxins reagieren, geht aus den Immunisierungen durch Toxoide hervor, in denen eben nur die haptophore Gruppe erhalten geblieben ist. Da nun aber diese haptophore Gruppierung des Toxins eine höchst komplizierte und eigenartige stereochemische Struktur besitzen muß, und da sie eben gleichzeitig und gleichsinnig mit den Zellrezeptoren und dem Antitoxin reagiert, so ist hieraus zu folgern, daß die

im Protoplasma haftende Gruppe, der Zellrezeptor, mit dem im Serum der immunisierten Tiere in Lösung befindlichen „Antitoxin“ identisch sein muß, denn ein wirklicher Kunstschlüssel wird nicht zu gleicher Zeit verschiedene Schlösser öffnen. Da nun der Zellrezeptor offenbar das Präformierte, das künstlich erzeugte Antitoxin erst die Folge, also das Sekundäre darstellt, ist die Annahme kaum von der Hand zu weisen, daß das Antitoxin nichts anderes darstellt, als abgestoßene Bestandteile der Zelle, und zwar im Übermaß abgestoßene Rezeptoren. Die Erklärung dieser Tatsache war sehr naheliegend. Man braucht nur anzunehmen, daß die verschiedenen spezifischen Zellrezeptoren, die das Schlangengift, das Diphtheriegift, das Tetanusgift, das Botulismusgift etc. aufnehmen, nicht an und für sich dazu bestimmt sind, als Giftfänger zu dienen für Stoffe, mit denen das Tier unter den gewöhnlichen Verhältnissen seines Lebens vielleicht nie in Berührung kommt, sondern daß sie re vera dazu bestimmt sind, normale Stoffwechselprodukte chemisch zu binden, d. h. zu assimilieren. Durch die Besetzung dieser Rezeptoren,

die als assimilationsfähige Seitenketten des Protoplasmas aufgefaßt werden können, mit dem Toxin, wird die betreffende Normalfunktion dieser Gruppe ausgeschaltet und es tritt das ein, was man nach dem von Karl Weigert erkannten Grundgesetz vom Gewebsdefekt und seinem Ausgleich erwarten mußte — der Ausfall wird nicht nur gerade ausgeglichen, sondern übermäßig gedeckt, d. h. es findet die Hyperregeneration statt. Schließlich bilden sich bei der Häufung und Wiederholung der Injektionen so viele derartige Gruppierungen im Leibe der Zellen, daß dieselben sozusagen die normalen Funktionen hemmen und die Zelle sich des störenden Überschusses entledigt, indem sie denselben ins Blut abstößt.

Die kolossale Differenz zwischen injizierter Giftmenge und erzeugtem Antitoxin ist wohl das am meisten Charakteristische dieses Vorganges, der am besten durch die Angabe von Knorr erhellt wird, daß ein Teil Toxin eine Menge von Antitoxin erzeugt, die das Millionenfache der auslösenden Giftmenge neutralisieren kann.

In manchen Köpfen spielt sich allerdings der

Vorgang viel einfacher ab. So meint Straub, daß er im wesentlichen analog sei mit einfacheren Vorgängen der vitalen Entgiftung, z. B. mit der Bildung einer Äther-Schwefelsäure aus injiziertem Phenol, und daß diese Vorgänge sich nur dadurch unterscheiden, daß die Phenolschwefelsäure im Organismus beständig ist, der Komplex Toxin-Antitoxin im Organismus aber nicht zusammenhält, sondern partiell zerstört wird. Dabei soll aber nur die eine Komponente, das injizierte Toxin, zugrunde gehen, die andere, das Reaktionsprodukt des Organismus, aber — als im Körper entstanden und somit nicht körperfremd — sich der Elimination entziehen und im Blute und den Säften erhalten bleiben. Durch systematische Repetitionen der Vergiftung könnte man das Blut dann anreichern an Schutzkraft, so daß es, anderen Organismen einverleibt, auch diese vor vergiftenden Krankheiten schütze und somit als Heilserum funktioniere.

Soweit Straub. — Gegenüber einer so einfachen Deutung muß es nur wundernehmen, daß diese Frage die große Schar der Immunitätsforscher so lange Jahre hindurch in Anspruch genommen

hat. Tatsächlich ist dem Autor aber der springende Punkt vollkommen entgangen, nämlich der Umstand, daß nach seiner Theorie eine bestimmte Toxinmenge genau nur die äquivalente Antitoxinmenge produzieren könnte! Re vera ist das aber glücklicherweise bei der Immunisierung nicht der Fall. Es ist vielmehr nachgewiesen — und ich erinnere daran, was ich vorher über Knorr gesagt habe —, daß ein Teil Gift so viel Antikörper erzeugen kann, daß das Millionenfache der Äquivalenz erreicht wird. Hierdurch dürfte das Unhaltbare der Straubschen Anschauung erwiesen sein.

Viel wichtiger ist es, daß gerade durch den Nachweis dieser Hyperregeneration die Präformation und die chemische Individualität der betreffenden Toxinrezeptoren erwiesen ist. Das, was in der Zelle fortwährend neu sich bilden und nach Art eines Sekretes ins Blut sezerniert werden kann, muß eine chemische „Individualität“ haben, und mit dieser Erkenntnis war der erste Schritt getan, welcher zur Differenzierung des Zellbegriffes in eine große Zahl gesonderter Einzelfunktionen führte. Ich hatte von Anfang

an angenommen, daß das Toxin nichts weiter darstelle als einen assimilationsfähigen Nährstoff, dem außerdem — durch eine Art Zufall — noch eine Nebengruppierung, meist labiler Art, anhängt, welche die toxische Wirkung als solche bedingt.

Diese Anschauung, die von mir von Anfang an vertreten wurde, hat in der Folgezeit sehr rasch mannigfache Bestätigung gefunden. Es hat sich in der Tat die vollständige Unabhängigkeit von haptophorer und toxophorer Gruppe zur Evidenz dadurch erweisen lassen, daß man Stoffe auffand, welche die Fähigkeit der Antikörperauslösung besassen, also Antigene waren, ohne dabei eine Giftwirkung auszuüben. Vor allem darf ich Sie hierbei an die zuerst von Kraus, Tschistowitsch und Bordet entdeckten Präzipitine erinnern. Durch die Feststellung der wichtigen Tatsache, daß auch die genuinen Eiweißstoffe des tierischen und pflanzlichen Organismus, gleichgültig ob sie Giftwirkung ausüben oder nicht, imstande sind, spezifisch-chemisch reagierende Antikörper zu erzeugen, war der Nachweis der Antigennatur auch auf eigentliche Nährstoffe aus-

gedehnt, wie das nach meinen Anschauungen von vornherein zu erwarten war. Aber auch unter den Giften, welche die Natur produziert, sind solche aufgefunden worden, welche die Unabhängigkeit des haptophoren und des toxophoren Apparates ohne weiteres erkennen lassen. Es handelt sich hier um die Zytotoxine, welche sich im Blutserum höherer Tiere normalerweise vorfinden, oder durch Immunisierung mit irgendeiner Zellart willkürlich hervorgerufen werden können, und die sich von allen anderen uns bekannten Giften durch ihre außerordentliche Spezifität unterscheiden, durch eine Monotropie der Wirkung, durch welche bisher nur diese, der Fabrikationsstätte des lebenden Tierkörpers entstammenden Gifte ausgezeichnet sind. Durch ihre komplexe Konstitution ist eine Differenzierung des haptophoren und des toxophoren Prinzips in sinnfälliger Weise erkenntlich, so daß hier der distributiven Komponente, den Ambozeptoren, die Funktion zuerteilt ist, durch die nach erfolgter Lokalisation eintretende Aviditätserhöhung die eigentlich aktiven Stoffe an das getroffene Substrat zu konzentrieren. Daß die tierischen Zellen Antigene sind, ohne giftig

zu wirken, beweist zugleich, ebenso wie die Möglichkeit der Immunisierung mit gelösten Eiweißstoffen, die allein verantwortliche Natur der haptophoren Gruppe in bezug auf die Antikörperbildung.

Gerade die Erkenntnis und die Analyse der spezifischen Beziehungen zwischen haptophoren Antikörpergruppen und Rezeptoren ist ja von größter theoretischer und praktischer Bedeutung für die neuere Serodiagnostik geworden. Ich erinnere Sie nur an die Bestimmung des Agglutinationstiters, welche bei der Widalschen Reaktion auf Typhus die bedeutsamste Anwendung gefunden hat; an die von Wassermann und Uhlenhuth begründete Eiweißdifferenzierung und ihre Bedeutung für den forensischen Blutnachweis; an die durch Wright inaugurierte Messung des opsonischen Index, sowie an die mannigfache Anwendung, welche das Verfahren der Komplementbindung — dessen wissenschaftliche Grundlage gleichfalls auf dem Prinzip der Verankerung des Antikörpers an die haptophore Gruppe beruht — gefunden hat.

Ich will hier auf diesen Gegenstand nicht weiter eingehen und nur „die“ Konsequenz daraus ziehen,

daß es eine Reihe von Nährstoffen, wohl meist eiweißartiger Natur gibt, die an den Zellen spezifische Rezeptoren vorfinden, und daß es somit möglich ist, auf dem Wege der Immunisierung diese Gebilde in reicher Fülle und in der Form typischer Varietäten — wie solche die Agglutinine, die Präzipitine, die Ambozeptoren, die Opsonine einerseits, die Antitoxine und Antifermente andererseits darstellen — ins Blut herauszulocken und sie daselbst in solchem Maße anzuhäufen, daß ein eingehendes Studium dieser Substanzen, das im Zellverbande ganz unmöglich ist, nun tatsächlich vorgenommen werden kann. Wie weit die Analyse solcher Vorgänge getrieben werden kann, beweist das Studium der Verbindungsart vom Toxin-Antitoxin und die Erkenntnis des so komplizierten Spiels der Ambozeptoren.

Natürlich ist das Geheimnis des Lebens, welches mit dem komplizierten Organismus eines mechanischen Kunstwerkes zu vergleichen ist, dadurch selbst nicht gelöst, aber die Möglichkeit, einzelne Räder herauszunehmen und dieselben genau zu studieren, bedeutet doch immerhin einen Fortschritt gegenüber

der alten Methode, das ganze Werk zu zertrümmern und aus dem Gemenge der Bruchstücke irgend etwas eruieren zu wollen.

Ich bezeichne alle die Rezeptoren, die dazu befähigt und bestimmt sind, Nährstoffe für die Zelle zu assimilieren, als „Nutrizeptoren“ und möchte diese Nutrizeptoren als die Quelle der theoretisch und praktisch so bedeutsamen Antikörper, die ich oben namentlich aufgeführt habe, auffassen. Selbstverständlich wird der, welcher den plurimistischen Standpunkt einnimmt — und dieser erscheint mir bei dem komplizierten System des Organismus, der fast unendlichen Vielfältigkeit und Spezifität der Zellfunktionen unumgänglich notwendig —, annehmen müssen, daß eine ganze Reihe von Nutrizeptoren verschiedener Art existieren. Dieselben sind immunisatorisch in drei Arten zu differenzieren:

1. In solche, die nicht in der Form von Antikörpern in das Blut übertreten. Man wird annehmen können, daß das der Fall sein wird wahrscheinlich bei denjenigen Nutrizeptoren, die den allereinfachsten Funktionen dienen, etwa der Aufnahme von einfachen Fettstoffen oder Zuckerarten.

2. In solche, die in der Form der oben erwähnten und charakterisierten Antikörper in das Blut übertreten und deren Entstehung einer Hyperregeneration entspricht.

3. Die dritte Form stellt einen Gegensatz hierzu dar, indem es sich hier nicht um Neubildung, sondern um einen Rezeptorenschwund handelt. Experimentelle Beweise für dieses Vorkommen sind allerdings bisher nur sehr spärlich vorhanden gewesen. Das einzige bekannte dürfte vielleicht der von H. Kossel erhobene Nachweis sein, daß bei längerer Immunisierung von Kaninchen mit dem hämotoxischen Aalserum die Blutkörperchen schließlich als solche unempfindlich gegen dieses Agens wurden, gleich als ob sie die spezifischen Rezeptoren eingebüßt hätten.

Nun ist es mir in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Röhl und Fräulein Gulbransen gelungen, in das Wesen des künstlichen Rezeptorenschwundes näher einzudringen und den ganzen Mechanismus klarzulegen. Aus unserer demnächst erscheinenden umfänglicheren Arbeit möchte ich hervorheben, daß die Versuche an Trypanosomen an-

gestellt worden sind. Es war seinerzeit von Franke in meinem Institut ein Affe mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert worden, dann durch chemotherapeutische Agentien der Heilung zugeführt und dann wieder, um die Immunität des Tieres zu prüfen, mit dem Ausgangsstamm neu infiziert worden. Hierbei zeigte sich aber wider Erwarten, daß der Affe nicht immun war, sondern daß nach einer sehr verlängerten Inkubationsperiode Neuerkrankung auftrat. Behandelte man mit dem von dem erkrankten Tiere stammenden id est trypanosomenhaltigen Blut Mäuse, so erkrankten sie und verfielen dem Tode. Entfernte man aber aus dem Affenblut vorher die Trypanosomen, so zeigte es sich, daß das gewonnene Serum imstande war, die Ausgangsparasiten zur Abtötung zu bringen. Es ging hieraus hervor, daß sich im Affen eine Abart der Parasiten gebildet hatte, die im Gegensatz zum Ausgangsstamm nicht mehr vom Serum geschädigt wurde — also ein serumfester Stamm. Ähnliche Beobachtungen sind gleichzeitig von Kleine und letzthin auch von Mesnil erhoben worden.

Behandelt man nun Versuchstiere, die mit einer

bestimmten Trypanosomenart infiziert worden sind nicht mit einer vollen sterilisierenden Dosis geeigneter Stoffe (Arsanil, Arsacetin, Arsenophenylglycin), sondern mit einer etwas geringeren, so verschwinden auf mehr oder weniger lange Zeit die Trypanosomen aus dem Blut. Eine Bildung von Antikörpern hat, wie sich leicht erweisen läßt, auch in diesem Fall stattgefunden. Die wenigen der Abtötung entgangenen Parasiten bleiben nun mehr oder weniger lange Zeit in den Organen liegen, passen sich den im Serum vorhandenen Antistoffen allmählich an und kommen dann, sobald dies geschehen ist, wieder ins Blut, um sich hier rasch zu vermehren und den Tod des Tieres herbeizuführen. Überträgt man die so erhaltenen Trypanosomen auf eine Reihe von Mäusen, die vorher mit dem Ausgangsstamm infiziert und durch Anwendung geeigneter Dosen zur Heilung gebracht worden sind, und die hierdurch Träger der spezifischen Antikörper geworden sind, und auf eine zweite Reihe normaler Mäuse, so überzeugt man sich, daß die Parasiten in beiden Reihen gleich schnell angehen. Es haben also die Parasiten des Rezidivstammes eine biologische Abänderung erfahren, indem sie

serumfest geworden sind.[1]) Die so erzeugte Abänderung der Parasiten ist nicht oberflächlicher Art, sondern kann durch viele Monate hindurch bei Passagen durch normale Tiere unverändert fortgeführt werden. Der Rezidivstamm behält seine Eigenschaft, gegen die durch den Ausgangsstamm erzeugten Antikörper fest zu sein, unverändert bei und ist hierdurch in absolut sicherer Weise zu erkennen.

Nun galt es, einen Einblick zu erhalten in das Wesen dieses Vorganges. Die Erklärung hierfür, die wir nach vielfach variierten Experimenten gewonnen haben, ist folgende: In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte einheitliche Art von Nutrizeptoren, die wir als Gruppe „A“ bezeichnen wollen, in reichem Maße vorhanden. Werden nun die Parasiten innerhalb des Mäuseorganismus abgetötet und aufgelöst, so wirkt die Gruppierung „A“ als Antigen und erzeugt nun einen Antikörper, der seiner Ent-

---

[1]) Zu genau dem gleichen Stamm gelangt man übrigens auf eine andere, vielfach bequemere Weise, die darin besteht, daß man Mäuse mit dem Ausgangsstamm infiziert, sie am zweiten Tage durch eine volle Dosis absolut heilt und dann nach 2—3 Tagen mit dem gleichen Stamm neu infiziert. Es treten dann nach mehr oder weniger langer Zeit Parasiten im Blut auf, die vollkommen denen des Rezidivstammes entsprechen.

stehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A“ besitzt. Wenn man nun lebende Parasiten, sei es im Reagensglas, sei es in vivo mit diesem Antikörper in Berührung bringt, so wird derselbe von den Trypanosomen verankert. Unter dem Einfluß dieser Besetzung erleiden in vivo die Parasiten diejenige biologische Abänderung, die zu dem Rezidivstamm überführt. Diese Abänderung geschieht in der Weise, daß in dem neuen Stamm die ursprüngliche Gruppierung „A“ verschwindet und dafür eine neue Gruppierung, die als „B“ bezeichnet werden möge, auftritt. Daß in dem Rezidivstamm eine neue Gruppierung vorhanden ist, ist in folgender Weise ersichtlich; infiziert man zwei Mäuse mit dem Rezidivstamm, Träger der Gruppierung „B“, heilt sie komplett und infiziert die eine Maus mit dem Ausgangsstamm, die andere mit dem Rezidivstamm selbst, so geht die Nachimpfung mit dem Ausgangsstamm, Träger der Gruppierung „A“, glatt an, während die Nachinfektion mit dem Rezidivstamm zunächst versagt. Es geht daraus hervor, daß Ausgangsstamm und Rezidivstamm dysidentisch sind oder zwei verschieden funktionierende Gruppen

besitzen müssen. Wir haben hier also einen typischen Fall immunisatorisch erzeugten Rezeptorenschwundes unter Bildung einer ganz neuen Rezeptorenart.

Ob man diese Veränderung als eine Mutation oder Variation bezeichnen will, ist wohl von geringer Bedeutung, die Hauptsache ist, daß sie bewußt künstlich erzeugt werden kann und daß sie vererblich ist. Bei dem großen Interesse aber, das gerade dieses Problem in der Biologie und Entwicklungsgeschichte hat, haben wir uns bemüht, ein näheres Verständnis dieses Vorganges zu gewinnen.

Zunächst galt es hierbei festzustellen, in welcher Weise die Trypanosomenantikörper die Parasiten beeinflussen. Der gewöhnlichen Annahme der Immunitätslehre entsprechend könnte man voraussetzen, daß diese Antikörper direkte Giftwirkungen auslösen, also toxophore oder trypanolytische Gruppen enthalten, und daß somit die Verankerung als solche eine Schädigung resp. Abtötung der Zelle auslösen müßte. Das ist aber, wie ich und meine Mitarbeiter uns überzeugt haben, nicht der Fall. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Trypanosomenrassen, die nur eine

einheitliche Gruppierung „A“, „B“ oder „C“ etc. enthalten und die daher als „Unionen“ bezeichnet werden mögen, kommen andere Arten vor, die gleichzeitig zwei Gruppierungen, z. B. „A“ und „B“ in ihrem Protoplasma besitzen und daher „Binionen“ genannt sein mögen. Läßt man auf einen solchen Binio „A“-„B“ den isolierten Antikörper „A“ oder „B“ wirken, so findet hierdurch nicht die mindeste Schädigung des Wachstums statt. Dieselbe erfolgt erst dann, wenn gleichzeitig der Parasit von den beiden Antistoffen okkupiert wird. Es folgt daraus, daß die Anwesenheit von Antikörpern keine direkte toxische Wirkung auf die Trypanosomen ausübt, sondern es scheint aus diesem dreifachen Versuch hervorzugehen, daß der Antikörper nur dadurch wirkt, daß er durch die Besetzung der betreffenden Gruppe die Zufuhr der Nährstoffe verhindert. Daher kann, wenn in dem Binio A-B die Gruppierung A durch den Antikörper verschlossen wird, der Parasit vermittels seiner Gruppierung „B“ weiter vegetieren. Es ist hiermit auch der Nachweis erbracht, daß die Gruppierungen „A“ und „B“ im wesentlichen als Nutrizeptoren aufzufassen sind.

Ist die Menge des Antikörpers sehr groß, so kann der Parasit sich überhaupt nicht mehr ernähren und stirbt ab. Man kann sich davon am einfachsten überzeugen, wenn man die Parasiten mit verschiedenen Mengen Antiserum im Reagensglas mischt. Bei den hohen Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen abbinden, erfolgt eine Abtötung der Parasiten, dagegen bildet sich ein Rezidivstamm bei den schwächeren Konzentrationen, die eine vita minima gestatten, in welcher die Mutation erfolgen kann. Diese Mutation ist also ausschließlich auf Hunger des Protoplasmas zurückzuführen, unter dessen Einfluß neue potentielle Anlagen des Trypanosomens zur Entfaltung kommen. Ich bezeichne daher derartige Antikörper, wie wir sie eben gesehen haben, und die rein antinutritiv wirken, als „Athrepsine“, und glaube, daß diese nicht nur bei den Bakterien, sondern überhaupt in der Biologie eine außerordentlich große Rolle spielen dürften.

Mit der Idee, daß für die Aufnahme der verschiedenartigen Nährstoffe in der Zelle bestimmte Gruppierungen chemischer Art vorhanden sind, wird

sich, nachdem ihre Existenz durch die Anwesenheit der Antikörper bestimmt erwiesen ist, wohl die Mehrzahl der Fachgenossen leicht befreunden können. Viel schwieriger aber ist die Frage, ob auch für die Aufnahme anderer weniger komplizierter Substanzen analoge Funktionsgruppen vorhanden sind. Für die einfachste weitere Funktion der Zelle, nämlich die Sauerstoffaufnahme, ist diese Frage meiner Ansicht nach zum Teil schon gelöst. Man weiß, daß im Hämoglobinmolekül es ausschließlich der organisch gebundene Eisenrest ist, welcher die lockere Bindung an Sauerstoff einerseits, an Kohlenoxyd und Blausäure andererseits vermittelt. Man wird nun im Protoplasma der roten Blutkörperchen bestimmte Gruppierungen annehmen müssen, die eine maximale Verwandtschaft zum Eisen besitzen, mit ihm eine komplexe Verbindung von den charakteristischen funktionellen Eigenschaften bilden. Es wäre mithin das Protoplasma der roten Blutkörperchen durch die reiche Anwesenheit von „Ferrozeptoren“ gekennzeichnet, deren Komplettierung durch Eisen dann zum fertigen Hämoglobinmolekül führt. In ähnlicher Weise wird man auch annehmen müssen,

daß im blauen Respirationsfarbstoff der Krebse „Kuprozeptoren“ und in anderen wohl „Manganozeptoren“ vorhanden sind. Auch die Lokalisation des Jods in bestimmten Drüsensystemen, insbesondere in der Schilddrüse, und der Nachweis, daß das Jod in bestimmten aromatischen Seitenketten gruppiert sei, wird man nach dieser Richtung deuten müssen.

Viel schwieriger dagegen ist die Frage, ob denn auch für die große Zahl der wirklichen Arzneimittel in der Zelle solche präformierten Chemorezeptoren anzunehmen sind. Diese Frage führt uns in das wichtige Gebiet des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirkung, der die Grundlage für einen rationellen Ausbau der Therapie darstellt. Erst wenn wir die Angriffsstellen der Parasiten wirklich kennen, wenn wir das festgestellt haben, was ich als die therapeutische Biologie der Parasiten bezeichne, wird ein erfolgreicher Kampf gegen die Infektionserreger möglich sein.

Ich habe daher diese meine Studien über den Nachweis bestimmter Chemorezeptoren an erster Stelle an einzelligen Lebewesen, den Protisten, aus-

geführt, weil hier die Bedingungen für eine klare Erkenntnis viel günstiger sind, als dies in dem unendlich komplizierten Getriebe der höheren Organismen möglich ist. Ich legte mir also die Frage vor: besitzen die Trypanosomen in ihrem Protoplasma bestimmte Gruppierungen, die die Fesselung bestimmter chemischer Substanzen bedingen?

Wenn eine bestimmte Substanz imstande ist, im Reagensglas oder im Tierkörper Trypanosomen oder andere Parasiten abzutöten, so kann dies ja nur dadurch geschehen, daß sie in denselben eine Speicherung erfährt, aber über den Vorgang selbst kommt man durch die Feststellung dieser nackten Tatsachen nicht ins klare. Es gibt hier sehr viele Erklärungsarten, und erst wenn es gelingt, zu beweisen, daß hier eine Funktion vorliegt, die in spezifischer Weise abgeändert und variiert werden kann, ist der Nachweis einer präformierten Bildung erbracht.

Leider scheint es, als ob der Weg, der bei den Nutrizeptoren den Beweis für die Präformation so leicht erbringen ließ, nämlich der Übertritt der losgelösten Rezeptoren ins Blut, bei den Chemo-

rezeptoren nicht gangbar ist, da sie viel einfacher gebaut sind und an der Zelle haften bleiben, also nicht zur Abstoßung gelangen.

Erst auf einem Umwege gelang es, hier klar zu sehen, und zwar führte derselbe über die arzneifesten Stämme der Trypanosomen. In Gemeinschaft mit meinen bewährten Mitarbeitern Franke, Browning und Röhl habe ich gezeigt, daß es gelingt, durch systematische Behandlung Trypanosomenstämme zu erzielen, die gegen die bisher bekannten drei trypanosomenfeindlichen Stoffe: Körper aus der Arsenreihe, Fuchsin und den sauren Azofarbstoff aus der Benzopurpurinreihe, das Trypanrot, fest sind. Diese festen Stämme sind charakterisiert:

1. durch eine Stabilität der erworbenen Eigenschaft. Diese ist so groß, daß z. B. unser Arsenstamm jetzt, nachdem er während eines Zeitraums von $2^1/_2$ Jahren etwa 380mal durch Mäuse passiert ist, auch heute noch die gleiche Arzneifestigkeit besitzt, wie der Ausgangsstamm;

2. ist ein wesentlicher Charakter der Arzneifestigkeit ihre strenge Spezifität, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie nicht auf eine bestimmte

Einzelverbindung, sondern auf die ganze chemische Gruppierung Bezug hat, welcher diese bestimmte Einzelverbindung angehört. So ist z. B. der gegen Fuchsin gefestigte Stamm nicht nur hiergegen fest, sondern auch gegen eine große Reihe verwandter Triphenylmethanfarbstoffe, z. B. Malachitgrün, Äthylgrün, Hexaäthylviolett. Im Gegensatz hierzu ist er aber empfindlich geblieben gegen die beiden anderen Typen, also gegen das Trypanrot und gegen ein Arsenikal. Eine entsprechende Spezifität zeigt der gegen Trypanrot und auch der gegen Arsenikalien feste Stamm. Daß in der Tat drei verschiedene Funktionen hier vorliegen, geht noch weiterhin daraus hervor, daß man durch sukzessive Behandlung eines und desselben Trypanosomenstammes mit den oben genannten drei Stoffen einen dreifach festen Stamm zu erzielen vermag, und zwar einen Stamm, der gegen Vertreter aller dieser drei Klassen gefestigt ist. Ein solcher Stamm ist, unter der Voraussetzung der maximalen Festigung außerordentlich wertvoll zur Erkennung neuer Typen von trypanoziden Agentien. Erhält man z. B. irgendeine neue Substanz,

die imstande ist, als solche die gewöhnlichen Trypanosomen abzutöten, so braucht man diese Substanz nur auf den dreifach festen Stamm wirken zu lassen, um zu erkennen, ob ein neuer Heilstofftypus vorliegt oder nicht. Ist letzteres der Fall, so werden die dreimal festen Parasiten durch die Behandlung nicht verschwinden, sondern weiterwuchern; verschwinden sie aber, so entspricht die geprüfte Substanz keiner der drei erwähnten Heilstofftypen und es liegt ein Vertreter einer neuen Heilstoffklasse vor. Der dreifach feste Stamm ist also gewissermaßen das Cribrum therapeuticum, das therapeutische Sieb, mit Hilfe dessen es gelingt, Zusammengehöriges zu erkennen, Differentes zu scheiden.

Eine weitere wichtige Frage war nun die, festzustellen, in welcher Weise nun diese spezifische Arzneifestigkeit zustande kommt, und hier war es der Atoxylstamm, mit dem ich diese Versuche angestellt habe. Um einen genauen Einblick zu erhalten, schien es notwendig, das Verhalten der arsenfesten Parasiten auch im Reagensglase außerhalb aller Störungen und Komplikationen des Organismus vor-

zunehmen. Hierbei ergab sich bald eine große Schwierigkeit, die darin bestand, daß der am meisten in der Therapie verwandte Heilstoff, das Atoxyl (Paramidophenylarsinsäure) im Reagensglas überhaupt nicht die mindeste abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübt; selbst mehrprozentige Lösungen waren hierzu nicht ausreichend. Diese Erscheinung war um so auffälliger, als innerhalb des menschlichen Körpers die Parasiten nach den Kochschen Ermittelungen nach Injektionen von 0,5 g Atoxyl binnen wenig Stunden zum Verschwinden gebracht werden konnten; es war hier also eine Abtötung bei einer Konzentration von 1 : 120 000 erfolgt.

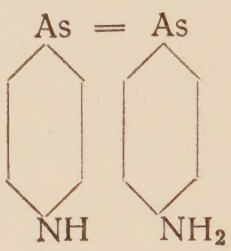
Hier lag nun ein Vorgang vor, den man in neuerer Zeit als „indirekte Wirkung“ zu bezeichnen pflegt. Der Grund dieser Erscheinung war für mich nicht schwer festzustellen, nachdem ich in früheren Jahren die Reduktionskraft des Körpers so eingehend untersucht habe. Da wir nun wissen, daß Arsensäure im Körper in arsenige Säure übergeführt wird, da wir ferner wissen, daß die Kakodylsäure zu dem so übelriechenden Kakodyl reduziert wird, war es geboten, zuerst an Reduktionsverhältnisse zu denken.

Nun ist in dem Atoxyl, der Paramidophenylarsinsäure der Arsenrest f ü n f wertig, während in den aus ihr erhaltenen zwei Reduktionsprodukten der Arsenrest — wie in der arsenigen Säure — nur d r e i wertig fungiert. Wir erhielten auf diese Weise zwei verschiedene Produkte:

1. das monomolekulare p-Amidophenylarsenoxyd

und

2. das weitere, aus der Reduktion des letzteren entstehende gelbe Diamidoarsenobenzol



Diese Substanzen erwiesen sich im Gegensatz zum Atoxyl im Reagensglas und auch im Tierkörper als hochgradig trypanozid. So töteten von der Arsenoxydverbindung noch Lösungen von 1 : 1 000 000 die Trypanosomen binnen einer Stunde ab. Das nahestehende p-Oxyphenylarsenoxyd hat noch stärkere Wirkung: 1 : 10 000 000.

Hierdurch war erwiesen, daß der fünfwertige Arsenrest keinerlei trypanozide Funktionen mehr aus-

löst, sondern daß diese ausschließlich an den dreiwertigen ungesättigten Zustand gebunden sind.

Schon vor mehr als 60 Jahren hat Bunsen in voraussehender Geistesschärfe darauf aufmerksam gemacht, daß das Kakodyl, das Reduktionsprodukt, so giftig ist im Gegensatz zu der fast ungiftigen Kakodylsäure, und daraus den chemischen Charakter der Bindung des Kakodyls geschlossen. Hiermit stimmt auch außerordentlich gut überein, daß z. B. das ungesättigte Kohlenoxyd und eine Reihe anderer ungesättigter Verbindungen so viel toxischer sind als die entsprechenden gesättigten Radikale. Wir werden daher annehmen müssen, daß der Arsenozeptor der Zellen eben nur imstande ist, den ungesättigten und daher haftungsgierigen Arsenrest in sich aufzunehmen.

Mit Hilfe derartiger reduzierter Verbindungen war es nun leicht, den Atoxylstamm im Reagensglas zu untersuchen. Es zeigte sich hier, daß er durch geeignete Konzentrationen der Chemikalien noch abgetötet wurde, daß also ein Rezeptorenverlust, wie er bei dem Rezidivstamm von uns nachgewiesen ist, nicht vorlag. Aber ein Vergleich der abtöten-

den Dosis mit derjenigen, die notwendig war, um den gewöhnlichen Stamm zu vernichten, zeigte, daß der feste Stamm viel höherer Konzentration bedurfte, und daß eine Menge, die den gewöhnlichen Stamm sofort abtötete, auch nach einer Stunde die Lebensfähigkeit der festen Parasiten nicht im mindesten beeinträchtigte.

Diese Reagensglasversuche schienen darauf hinzudeuten, daß der Arsenozeptor zwar noch im atoxylfesten Trypanosomenstamm erhalten geblieben war, daß er aber eine Verringerung seiner Avidität erfahren hatte, die dadurch zutage trat, daß erst bei Verwendung von viel stärkeren Lösungen die zur Abtötung nötige Giftkonzentration erreicht wurde; der normale Arsenozeptor des Ausgangsstammes zieht infolge seiner ursprünglichen höheren Avidität auch aus dünneren Lösungen die gleiche Menge an sich.

Wir haben nun biologisch mit aller Schärfe beweisen können, daß in der Tat der Arsenozeptor eine bestimmte Funktion darstellt, deren Avidität auf immunisatorischem Wege systematisch und sukzessive verringert werden kann.

Wir haben bis jetzt drei Stufen differenter Verwandtschaft erreichen können. Stufe I wurde dadurch erreicht, daß die Parasiten systematisch der Behandlung von p-Amidophenylarsinsäure und deren Acetylprodukt unterworfen wurde. Wir haben die Behandlung ad maximum durch Jahre hindurch fortgetrieben, so lange, bis eine weitere Steigerung nicht mehr erfolgte. Dieser so erhaltene feste Stamm war nun auch gleichzeitig fest gegen eine ganze Reihe anderer Arsenikalien, unter denen ich besonders erwähne die p-Oxyverbindung, die Harnstoffverbindung, die Benzylidenverbindung, eine Reihe von Säurederivaten etc.

Da es nun möglich ist — und das kommt im Tierversuch sehr häufig vor —, daß beim therapeutischen Vorgehen bei Tier und Mensch arsenfeste Stämme sich herausbilden und diese natürlich die erfolgreiche Fortführung der Therapie absolut verhindern, war es geboten, nun Stoffe zu finden, die auch noch imstande waren, den festen Stamm anzugreifen und sich mit dessen Rezeptoren zu verbinden. Nach langem Suchen fanden wir im ganzen drei Verbindungen, von denen die wichtigste das

Arsenophenylglycin ist. Es gelingt mit Hilfe dieser Verbindung auch, den oben charakterisierten Arsenstamm I der Heilung zuzuführen, was nur so zu erklären ist, daß die Substanz nach Art einer Beißzange den Aviditätsstummel des Arsenozeptors packt. Durch diese Verankerung ist aber die Möglichkeit einer Höhertreibung der Arsenfestigkeit gegeben. In der Tat gelang uns das, allerdings nicht ohne viele Mühe, und wir gelangten aus dem Arsenstamm I zu einer höheren Stufe, dem Arsenstamm II, der vollkommen fest war gegen Arsenophenylglycin.

Nun ist neuerdings von Plimmer ein Präparat, der Brechweinstein, aufgefunden worden, der ebenfalls in hohen Verdünnungen die Trypanosomen abtötet. Der Brechweinstein ist das Salz einer Antimonverbindung, das chemisch zu dem Arsen in naher Verwandtschaft steht. Als wir nun den Brechweinstein auf den Arsenstamm II prüften, fanden wir, daß derselbe durch den Brechweinstein abgetötet wurde. Uns gelang es ferner durch Behandlung des Arsenstammes II mit arseniger Säure noch eine weitere Steigerung herbeizuführen, derart,

daß nun der dritte Stamm entstand, der Arsenstamm III, der nun auch Festigkeit gegen Brechweinstein gewonnen hatte. Besonders betonen möchte ich, daß dieser Arsenstamm III, der nur unter dem Einfluß von arseniger Säure herangezüchtet wurde, zwar gegen Brechweinstein, nicht aber gegen arsenige Säure fest war. Es ist dieses Resultat nur in der Weise zu erklären, daß man annimmt, daß eben die arsenige Säure von allen denkbaren Arsenikalien die maximalste Verwandtschaft zu dem Arsenrezeptor besitzt, und daß es vielleicht mit der größten Mühe oder gar nicht gelingen wird, einen Stamm zu erzeugen — und es wäre das der Arsenstamm IV —, der auch fest wäre gegen arsenige Säure.

Für meine Anschauung, daß unter dem Einfluß und Angriff ausgewählter Verbindungen eine sukzessive Aviditätseinziehung desselben Rezeptors vor sich geht, könnte ich noch manche interessante Tatsache anführen, so z. B. die Erscheinung, daß man natürlich auch direkt mit einem stärker wirkenden Agens, also dem Arsenophenylglycin, das Trypanosomen festigen kann. Ein so erzeugter Stamm erwies sich entsprechend unserer Erwartung auch fest gegen

die Klasse der weniger aviden Stoffe, also Atoxyl, Arsacetin etc. Man würde also zu einem panfesten Stamm gelangen, wenn man gleich von den stärkstwirkenden Agentien — und es sind das Brechweinstein und arsenige Säure — bei der Festigung ausgehen würde. Leider scheint es nach unseren Arbeiten unmöglich, wenigstens bei kleineren Versuchstieren, mit Hilfe dieser Substanzen direkt Festigkeit zu erzeugen; man kann das eben nur auf dem Umwege der Vorbehandlung von Stämmen mit Phenylarsinsäurederivaten.

Bei der Einziehung der Avidität handelt es sich natürlich um einen chemischen Vorgang, der offenbar so zu deuten ist, daß in der Nachbarschaft der betreffenden Arsengruppierung andere Gruppen entstehen oder verschwinden, die die Reaktionsfähigkeit verringern. Ich darf vielleicht hier ein chemisches Beispiel anführen. Das Benzylcyanid reagiert mit Nitrosodimethylanilin. Zum Zustandekommen der Reaktion ist aber die Hilfe von Erhitzung und eines stärkeren Kondensationsmittels notwendig, des freien Alkalis. Führt man dagegen in den Benzolkern eine Nitrogruppe ein, so ist die

Reaktionskraft der Methylengruppe außerordentlich erhöht: es reagieren dann die beiden Substanzen Nitro-Benzylcyanid und Nitrosodimethylanilin schon in der Kälte. Hier hat also die Einführung der Nitrogruppe einen reaktionsbeschleunigenden Einfluß ausgeübt. Reduziert man die Nitroverbindung zu p-Amidobenzylcyanid, so ist dieses weniger reaktionsfähig, als das Ausgangsmaterial; es hat also die Amidogruppe einen reaktionsverringernden Einfluß ausgeübt, während das Acetylprodukt der Amidoverbindung ungefähr wie das Ausgangsmaterial reagiert.

Wir sehen an diesem einfachen Beispiel, daß drei verschiedene in der Parastellung am Benzolkern haftende Gruppierungen die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe entweder gar nicht beeinflussen, sie verstärken oder abschwächen. Die Abschwächung würde in unserem Falle der Aviditätseinziehung entsprechen.

Nach meiner Ansicht ist also das Protoplasma in eine große Zahl von Einzelfunktionen zu trennen, die in Form differenter Chemozeptoren zwischen den Nutrizeptoren eingestreut sind. Nach meiner Ansicht müssen diese beiden Hauptgruppen doch in

einem engen Zusammenhange miteinander stehen. Hierfür spricht folgende Erwägung:

Die Trypanosomen verschiedener Herkunft, wie sie in den differenten Laboratorien gezüchtet werden, zeigen gewöhnlich gegenüber einem bestimmten Heilstoff von Anfang an ein verschiedenes Verhalten. So war z. B. der von mir zuerst versuchte Trypanosomenstamm Mal de Caderas widerstandslos gegen Trypanrot, und es gelang auf diese Weise, mit diesem Stoff Heilung zu erzielen. Das ist auch heute noch möglich. Ähnliche gute Heilresultate hat auch Jakimoff in Rußland erhalten, während Uhlenhuth bei seinen Stämmen gar keine Beeinflussung beobachtet hat. Es handelt sich also hier um natürliche Differenzen; daß dieselben aber nicht ganz willkürlich sind, geht daraus hervor, daß auch heute noch mein Stamm, der viele Jahre durch normale Mäuse hindurchpassiert ist, genau dieselbe Heilbarkeit durch Trypanrot aufweist als früher. Im Gegensatz hierzu war der Naganastamm durch Trypanrot nicht zur Heilung zu bringen und verhält sich auch heute noch so. Aber als wir diesen letzteren Stamm in einen Rezidivstamm überführten, zeigte

es sich, daß diese so lange Jahre fortgesetzte und erhaltene Eigenschaft binnen 14 Tagen sich geändert hatte. Es ist dieses ein Beweis dafür, daß die Chemozeptoren doch im Zusammenhange stehen mit der Konstitution des Protoplasmas und Abänderungen erfahren, wenn wir die Konstitution des Protoplasmas mutativ ändern.

Der umgekehrte Fall, ob nämlich durch Beeinflussung der Chemozeptoren eine Änderung der Zellsubstanz, speziell ihrer Nutrizeptoren erreicht werden kann, ist dagegen zurzeit nicht einwandfrei festgelegt. Allerdings hat Browning beobachtet und mitgeteilt, daß durch die Serumreaktion der Fuchsin- und Atoxylstamm untereinander und vom Ausgangsstamm sich unterscheiden. Aber eine genauere Untersuchung hat später erwiesen, daß es sich hier nicht um spezifische, mit dem Fuchsin oder dem Arsen zusammenhängende Veränderungen handelte, sondern um Änderungen, welche der oben geschilderten Rezidivmutation entsprechen; Änderungen, die dadurch bedingt sind, daß während der Behandlung häufig die Mäuse Rezidive erfahren haben, die dann zur Bildung von Rezidivstämmen geführt haben.

Ich bin damit zum Schluß gekommen. Ich bin mir bewußt, daß das, was ich geboten habe, nur lückenhaft ist. Aber wie sollte das auch anders sein bei einem Thema, dessen wirklich erschöpfende Betrachtung die Rekapitulation einer unendlich langwierigen Arbeit darstellen würde. Auf jeden Fall wollte ich Ihnen zeigen, daß wir uns doch dem Problem nähern, einen Einblick zu gewinnen in das Wesen der Arzneiwirkungen, dessen Konzeption in der Erkenntnis de sedibus et causis pharmacorum bestehen muß. Ich hoffe auch, daß bei systematischer Verfolgung dieser Gesichtspunkte eine rationelle Ausbildung der Arzneimittelsynthese leichter als bisher möglich sein wird, und ich darf in dieser Beziehung wohl anführen, daß sich bisher das Arsenophenylglycin im Tierexperiment als ein geradezu ideales Heilmittel bewährt hat. Denn mit Hilfe dieses Stoffes gelingt es eigentlich bei jeder Tierspezies und bei jeder Art von Trypanosomeninfektion, durch eine einmalige Injektion vollkommene Heilung zu erreichen, und es entspricht dieses Resultat dem, was ich als Therapia sterilisans magna bezeichne.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE